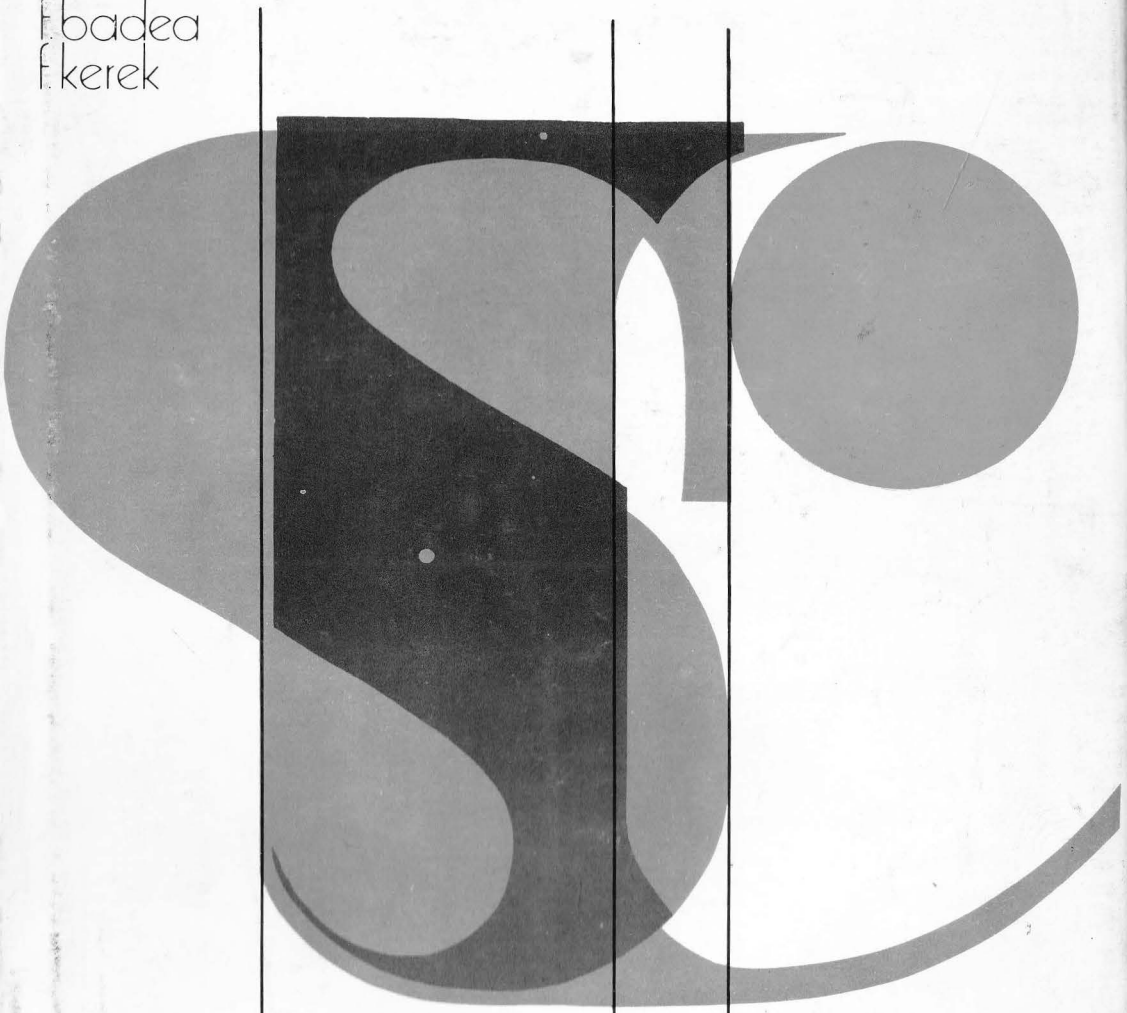
stereochimie

I. badea
I. kerek



editura științifică

Cartea scrisă de dr. F. Badea și dr. F. Kerek este prima carte de acest gen publicată în țară. Față de alte cărți similare apărute în străinătate, autorii s-au străduit să prezinte într-un număr relativ redus de pagini ceea ce este fundamental în stereochimie.

Pornind de la principiul că stereochimia este o parte integrantă a chimiei moderne, de ale cărei teorii și metode nu se poate face abstracție astăzi nici în cercetarea chimică sau practica industrială, cartea se adresează tuturor celor care sînt interesați în probleme de chimie, studenți, ingineri și chimiști care lucrează în Institute de cercetare sau uzine.

Deși în lucrare accentul principal cade pe expunerea principiilor stereochimiei moderne, o atenție deosebită s-a acordat alegerii unor exemple cît mai ilustrative a fenomenelor din literatura de specialitate. Lucrarea cuprinde circa 500 de indicații de literatură, incluzînd anul 1973.

Apariția Stereochimiei lui F. Badea și F. Kerek coincide cu comemorarea a 100 de ani de la propunerea lui van't Hoff și Le Bel a orientării tetraedrice a valențelor atomului de carbon și cu împlinirea a 125 de ani de la începutul primelor preocupări sistematice de stereochimie organică, începute de Pasteur în 1848. Prin aceasta, Editura Științifică a înțeles să aducă o modestă contribuție în memoria celor de a căror nume este legat începutul stereochimiei.

DR. FLORIN BADEA, unul din autorii cărții de față, lucrează la Facultatea de chimie industrială din București; este cunoscut publicului cititor prin cartea sa, **Mecanisme de reacție în chimia organică,** apărută în cadrul aceleiași edituri (ed. I, 1971; ed. a II-a, 1973).

DR. FERENC KEREK lucrează la Facultatea de chimie industrială din Timișoara. A absolvit și și-a susținut doctoratul în cadrul Universității din Cluj, subiectul tezei de doctorat fiind din domeniul configurației carbodiimidelor și sistemelor iminice. În 1973–1974 a făcut o specializare la Prof. G. Snatzke de la Ruhr Universität Bochum în probleme de corelări de structuri prin metode chiroptice.

Prin preocupările lor științifice, cei doi autori au îmbinat cele două preocupări ale stereochimiei moderne: stereochimia statică, interesată în descrierea și caracterizarea stereoizomerilor prin metode fizice, stereochimia dinamică, interesată în modul în care geometria unui substrat se schimbă pe parcursul unui proces chimic. Prin formarea lor științifică, cei doi autori reprezintă școlile de chimie din marile noastre centre universitare.

4 Coperta și supracoperta de: Eugen Kéry

Redactor: Delia Iacob
Tehnoredactor: Adrian Moraru

Cuprinsul

Capitolul 1.

Structura tridimensională a moleculelor 9

1.1. Obiectul stereochimiei 9
1.2. Istoric 14
1.3. Fundamentarea teoretică a stereochimiei 18
1.3.1. Activitatea optică 19
1.3.2. Echivalența legăturilor carbonului 20
1.3.3. Transformări chimice 21
1.3.4. Teoria tensiunii în ciclu 22
1.3.5. Teoria mecanic-cuantică 23
1.4. Geometria moleculară 28
1.4.1. Geometria de echilibru 28
1.4.2. Descrierea geometriei moleculelor 30
1.5. Stereoizomerie 42
1.5.1. Termodinamica și cinetica stereoizomeriei 42
1.5.2. Configurație-Conformație 49
1.5.3. Enantiomerie-Diastereomerie 52
1.6. Probleme 54

Capitolul 2.

Simetria compușilor organici 56

2.1. Introducere 56
2.2. Simetrie. Elemente de simetrie 57
2.3. Operații de simetrie 60
2.3.1. Operația de identitate (E) 60
2.3.2. Operația de rotație (C_n) 61
2.3.3. Produsul a mai multor rotații succesive 63
2.3.4. Reflecția într-un punct. Operația de inversie (i) 64
2.3.5. Reflecția într-un plan (σ) 65
2.3.6. Operația de rotație-reflecție sau rotație improprie (S) 66

2.4. Produsul a două sau mai multor operații de simetrie 68
2.5. Clasificarea moleculelor în grupuri punctuale 71
2.5.1. Tipul 1, simetrie joasă 72
2.5.2. Tipul 2, simetrie intermediară 73
2.5.3. Tipul 3, simetrie înaltă 77
2.6. Identificarea grupului punctual molecular 79
2.7. Tabele de multiplicare 84
2.8. Aplicațiile teoriei grupurilor la probleme de chimie 86
2.8.1. Structuri moleculare 86
2.8.2. Proprietăți fizice 87
2.8.3. Reactivitatea chimică 90
2.8.4. Simetria orbitalilor moleculari 91
2.9. Probleme 92

Capitolul 3.

Nomenclatura stereochimică 95

3.1. Importanța unei nomenclaturi stereochimice adecvate 95
3.2. Convenția de proiecție Fischer. Convenția $D - L$ 100
3.2.1. Convenția de proiecție Fischer 100
3.2.2. Convenția de simbolizare $D - L$ 103
3.3. Chiralitatea moleculară 106
3.3.1. Tipuri de chiralitate 108
3.3.2. Chiralitatea centrală 108
3.3.3. Chiralitatea axială 112
3.3.4. Chiralitatea planară 115
3.3.5. Chiralitatea elicoidală 117
3.4. Convenția $R - S$ pentru specificarea chiralității moleculare 119
3.5. Simbolizarea conformațiilor 127
3.6. Simbolizarea *cis-trans* ($Z - E$) a diastereoizomerilor 129
3.7. Prochiralitate, enantiotopie și diastereotopie 132
3.7.1. Prochiralitate 132
3.7.2. Enantiotopie 133
3.7.3. Grupe diastereotopice 134
3.8. Probleme 135

Capitolul 4.

Enantiomeria 138

4.1. Proprietăți enantiomere 138
4.2. Metode chiroptice 141
4.2.1. Activitatea optică 143
4.2.2. Dispersia optică rotatorie (DOR) 148
4.2.3. Dicroism circular (DC) 150
4.2.4. Curbe DOR anormale 152

4.3. Aplicațiile stereochimice ale metodelor chiroptice 153
4.3.1. Configurație și activitate optică 154
4.3.2. Corelații între structură și efectul Cotton 161
4.4. Puritatea enantiomeră 176
4.4.1. Metode cromatografice 177
4.4.2. Metoda diluției izotopice 179
4.4.3. Metode de rezonanță magnetică nucleară 179
4.5. Proprietățile formelor racemice 184
4.5.1. Conglomerate (amestecuri) racemice 185
4.5.2. Compuși racemici (racemați) 186
4.5.3. Cristale mixte 188
4.5.4. Cvasi-racemați 189
4.6. Probleme 190

Capitolul 5.

Conformeri și analiza conformațională 192

5.1. Conformeri stabili. Rotație moleculară 194
5.2. Conformeri stabili ai unor derivați organici saturați 200
5.2.1. Ciclohexanul 200
5.2.2. Derivați de ciclohexan 205
5.2.3. Conformeri stabili ai altor sisteme carbociclice 216
5.2.4. Conformațiile stabile ale unor sisteme heteroatomice 221
A. sisteme aciclice 222
B. sisteme ciclice 224
5.2.5. Conformațiile sistemelor policiclice 229
5.3. Conformațiile unor sisteme nesaturate 231
5.4. Polichiralitatea (diastereoizomeria optică) 236
5.4.1. Polichiralitatea compușilor aciclici 237
5.4.2. Polichiralitatea derivaților ciclici 240
5.5. Calculul geometriilor stabile 243
5.6. Proprietăți moleculare determinate de echilibrele conformaționale 249
5.6.1. Proprietăți fizice 249
5.6.2. Proprietăți chimice 251
5.7. Probleme 254

Capitolul 6.

Procese stereospecifice 256

6.1. Intermediari de reacție. Stări de tranziție 257
6.1.1. Radicali liberi 257
6.1.2. Carbocationi 259
6.1.3. Carbene 264
6.1.4. Carbanioni 265
6.1.5. Stări de tranziție 266
6.2. Interconversia formelor enantiomere. Racemizarea 268
6.2.1. Procese de racemizare fără ruperi de legături covalente 269
6.2.2. Racemizări prin ruperi de legături covalente 276

6.3. Interconversia diastereoizomerilor 280
6.3.1. Mecanisme posibile de interconversie 282
6.3.2. Interconversia $Z - E$ a alchenelor 286
6.3.3. Interconversia $Z - E$ a unor sisteme heteroatomice 288
6.4. Obținerea stereoizomerilor 290
6.4.1. Metode de scindare 291
6.4.2. Sinteză asimetrică 296
6.4.3. Obținerea diastereoizomerilor 307
6.5. Stereochimia dinamică astăzi 310
6.6. Probleme 313
Indice de subiecte 315

CAPITOLUL 1

Structura tridimensională a moleculelor

1.1. Obiectul stereochimiei

Este foarte greu de a găsi o definiție riguroasă a stereochimiei, pe de o parte, și de a delimita exact obiectul acesteia, pe de altă parte. După cum se va arăta în cele următoare, stereochimia este o parte integrantă a teoriei structurii compușilor chimici și prin aceasta nu poate fi despărțită de nici una din ramurile științelor chimice.

Termenul de *stereochimie* a fost propus de V. Meyer[1] și derivă de la cuvîntul grecesc *stereos*-avînd semnificația de solid sau spațiu. Stereochimia ar fi deci chimia spațială, sau acea chimie care ține seama de structura tridimensională a moleculelor. Desigur că există și structuri mono- sau bidimensionale în chimie. Asemenea structuri, față de numărul mare al compușilor chimici cunoscuți, sînt extrem de rare, astfel că în ultimă analiză, practic, întreaga chimie trebuie să țină seama de spațiul tridimensional, de stereochimie.

Deși preocupările în domeniul stereochimiei au apărut deja în prima jumătate a secolului trecut (v. secțiunea 1.2), progresele în această direcție au fost modeste pînă în ultimii ani. Dezvoltarea rapidă, în toate domeniile chimiei, din ultimile decenii, a impus și o reconsiderare a problemelor de stereochimie, fapt demonstrat și de apariția unor monografii dedicate acestui subiect, apărute după 1930 și redactate de cercetători remarcabili în domeniul chimiei organice[2–5]. Acest fapt demonstrează la rîndul său că

[1] V. Meyer, Ber. dtsch. Chem. Ges., *28*, 1254 (1895)
[2] K. Freudenberg, *Stereochemie*, F. Deuticke, Leipzig-Wien, 1933
[3] G. Wittig, *Stereochemie*, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig, 1939
[4] E. L. Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, Mc. Graw-Hill, New York, 1962; v. și ed. completată în lb. germană, Verlag Chemie, Weinheim, 1967
[5] K. Mislow, *Introduction to Stereochemistry*, Benjamin, New York, 1965.

preocupările de stereochimie constituie o parte integrantă a problemelor de chimie, de orice natură ar fi acestea.

Este normal ca în aceste monografii, apărute în decurs de cca 30 de ani, să fi existat unele diferenţe în ceea ce priveşte definiţia stereochimiei şi obiectului acesteia. În concepţia actuală: *stereochimia este acea parte a chimiei care se ocupă de relaţiile spaţiale care se stabilesc între atomii moleculei, de modalităţile chimice şi fizice în care pot fi stabilite aceste relaţii, de corelarea proprietăţilor fizice şi chimice cu structura tridimensională a moleculei.*

Datorită dimensiunilor sale, edificiul molecular nu poate fi direct observat. Se cunosc însă mai multe modalităţi de descriere a structurii moleculare. Aceste căi adoptate se reduc în ultimă analiză la o modelare, fie geometrică, fie mecanic-cuantică, ori de altă natură, a scheletului molecular. Principiile modelării mecanic-cuantice au fost descrise în alt loc[6]. Acest tip de modelare este cel mai riguros, ţinînd seama atît de geometria moleculei, cît şi de ceilalţi factori care pot determina stabilitatea sau instabilitatea unei molecule.

Din punctul de vedere al stereochimiei interesează în primul rînd descrierea geometriei moleculei şi, legat de aceasta, proprietăţile de simetrie a edificiilor moleculare (v. de ex. cap. 2). În determinarea acestor geometrii un rol esenţial îl joacă astăzi metodele fizice[7, 8]. Dintre acestea, un rol aparte îl ocupă determinările polarimetrice[6a, 7a], metode care au generat de fapt preocupările stereochimice, metode care pot fi cuplate cu metode chimice sau fizico-chimice uzuale[6a]. Utilizarea acestor metode în cercetarea chimică modernă, de orice natură ar fi aceasta, este una din principalele verigi care leagă cercetarea chimică şi studiile stereochimice într-un ansamblu armonios.

Metoda polarimetrică, la fel ca şi alte metode fizice, a suferit cu timpul numeroase perfecţionări[7a, 9]. Unele aplicaţii moderne ale acestei metode, cum ar fi *dispersia optică rotatorie*[10] sau *dicroismul circular*[11], pot furniza informaţii foarte preţioase cu privire la elucidarea structurii compuşilor optic activi (v. cap. 4).

[6] F. Badea, *Mecanisme de reacţie în chimia organică*, Ed. a II-a, Editura Ştiinţifică, 1973, pp. 19–65; a. v. p. 175, 261, 423 ş.u., 591.

[7] I. Pogany şi M. Banciu, *Metode fizice în chimia organică*, Ed. Ştiinţifică 1972; a. v. cap. 2 şi pag. 163–167.

[8] F. C. Nachod şi W. D. Phillips, *Determination of Organic Structures by Physical Methods*, vol. 1 şi 2, Academic Press, New York, 1962.

[9] T. M. Lowry, *Optical Rotatory Power*, Longmans-Green, London, 1935.

[10] C. Djerassi, *Optical Rotatory Dispersion, Application to Organic Chemistry*, McGraw-Hill, New York, 1960.

Deşi metodele fizice moderne joacă un rol covîrşitor în elucidarea structurii compuşilor organici şi a geometriei acestora, este în afara obiectului acestei cărţi discutarea acestor metode. Cititorul dornic de a aprofunda asemenea subiecte are la dispoziţie numeroase şi excelente monografii dedicate acestor aspecte[7–13].

Recunoscînd aportul metodelor fizice la probleme de stereochimie, nu trebuie neglijat rolul metodelor chimice şi chimiei fizice curente, metode care în trecut ca şi astăzi au reuşit să rezolve probleme de un foarte mare rafinament legate de structură, sau de reactivitate determinate de structură. Pe drept cuvînt cercetătorul chimist, utilizînd metodele sale clasice (izolarea produşilor de reacţie şi identificarea acestora) alături de arsenalul metodelor moderne (metode termodinamice, cinetice, aparatură fizică modernă), este comparat cu un detectiv, iar rezolvarea unei probleme chimice, rezolvarea unei enigme pasionante[14].

Elucidarea structurii şi geometriei unui compus organic, oricît de pasionantă ar fi această problemă, nu constituie obiectivul principal al stereochimiei în momentul de faţă. Problema principală rămîne aceea a determinării relaţiilor care există între geometria moleculei şi reactivitatea acesteia.

Pentru o mai bună definire a acestei probleme, este necesar să reamintim factorii care determină reactivitatea unui substrat organic. Deşi reactivitatea unei molecule depinde atît de factori structurali interni cît şi de factori externi, specifici mediului de reacţie[6], vom analiza în cele ce urmează numai factorii interni. Aceştia sînt factorii electronici şi factorii sterici[15, 16].

a. Efecte electronice manifestate la centrul de reacţie dintre reactant şi substrat. În termenii teoriei electronice calitative, o stare de tranziţie va fi cu atît mai stabilă (respectiv reactivitatea va fi

[11] L. Velluz, M. Legrand şi M. Grosjean, *Optical Circular Dichroism. Principles, Measurement and Applications*, Verlag Chemie, Weinheim, 1965.

[12] G. Snalzke, *Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic, Inorganic and Biochemistry*, Heyden & Sons. London, 1967.

[13] P. Crabbe, *Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism* în Chemistry and Biochemistry, Academic Press, New York, 1972; H. Gouw, Editor, *Guide to Modern Methods of Instrumental Analysis*, Wiley-Interscience, New York, 1972.

[14] J. G. Traymham, J. Chem. Educ., *1963*, 392; R. Feynmann, *Fizica Modernă*, Ed. Tehnică, Bucureşti, 1969, vol. I, p. 31.

[15] R. W. Taft, Jr., *Steric Effects in Organic Chemistry*, editat de M. S. Newmann, J. Wiley, New York, 1956, p. 586 ş.u.

[16] E. M. Arnett, J. Chem. Educ., *45*, 793 (1968).

cu atît mai mare) cu cît grupele vecine centrului de reacţie se vor putea conjuga mai bine cu acest centru. Un exemplu pentru o reacţie de substituţie nucleofilă bimoleculară este arătat în fig. 1.1.

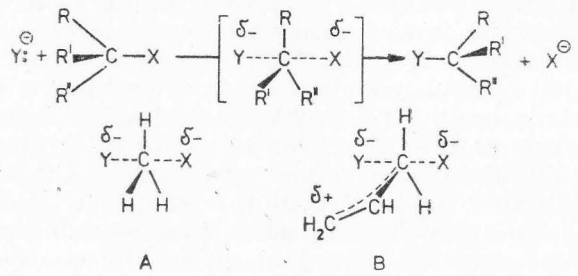


Fig. 1.1. Stări de tranziţie în substituţia nucleofilă. A. Stare de tranziţie nestabilizată electronic. B. Stare de tranziţie stabilizată electronic.

Mai cantitativ, efectele electronice din substrat şi reactant pot fi interpretate cu ajutorul teoriei mecanic-cuantice. O stare de tranziţie va fi cu atît mai stabilă cu cît interacţiunile dintre orbitalii ocupaţi superior (OOS) şi vacanţi inferior (OVI) din reactant şi substrat vor fi mai puternice, sau altfel spus, cu cît diferenţele de energie dintre aceşti orbitali vor fi mai mici[17]. (v. fig. 1.2).

Aşa cum rezultă din figură, interacţiunile cele mai puternice (deci reactivitatea cea mai mare) vor fi realizate între orbitalii de nelegătură (reacţii radicalice, reacţii ionice). După cum se ştie, aceste procese sînt într-adevăr procesele cele mai rapide.

b. Efecte sterice. Rolul şi acţiunea pe care o pot exercita factorii geometrici asupra desfăşurării reacţiilor organice pot fi considerate din două puncte de vedere diferite:

Concepţia statică: admite o geometrie rigidă a stării iniţiale şi finale, pe de o parte, şi a stării de tranziţie, pe de altă parte. Desigur că această imagine rigidă a moleculelor nu corespunde realităţii, atomii unei molecule aflîndu-se în permanentă mişcare în jurul unei poziţii de echilibru (v. secţiunea 1.4). Pentru cele mai multe scopuri, aşa cum se va arăta, aproximaţia nu este drastică, aceasta permiţînd prin considerarea modelelor mecanice, cît şi prin diverse alte metode, aprecierea interacţiunilor de repulsie

[17] v. de ex. N. D. Epiotis, J. Amer. Chem. Soc., *94*, 1924 (1972)

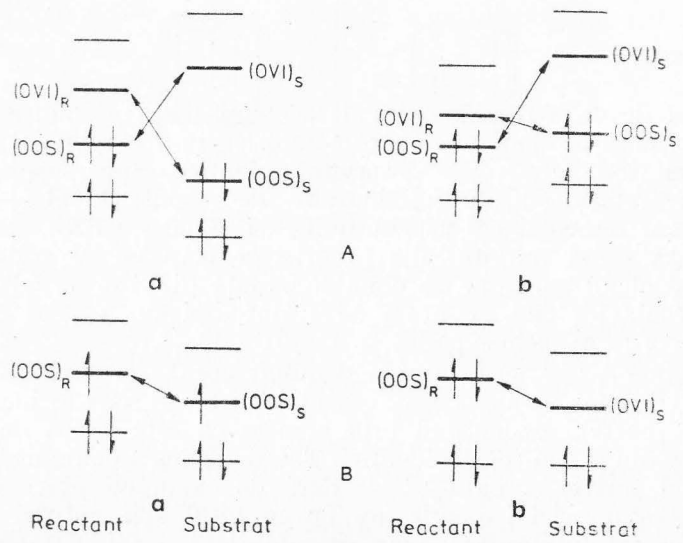


Fig. 1.2. Interacţiuni între orbitali frontali (OOS, OVI) din reactant şi substrat. A. Interacţiuni implicînd orbitali de legătură. B. Interacţiuni implicînd orbitali de nelegătură.

sterică dintre grupele vecine în cele trei stări semnificative. O asemenea concepţie a stat de exemplu la baza evaluării cantitative a fenomenului de împiedicare sterică în substituţia nucleofilă la carbonul saturat[18].

Concepţia dinamică: ţine seama de faptul că în realitate unei molecule îi pot corespunde într-o anumită stare electronică mai multe geometrii. Raportul dintre aceste geometrii posibile şi cea necesară adoptării stării de tranziţie constituie aspectul dinamic al efectelor sterice (v. şi secţiunea 1.5).

Ponderea pe care efectele electronice şi efectele sterice o au într-o reacţie chimică variază cu natura substratului, natura reactantului şi chiar a mediului de reacţie. În nici un caz, în tratarea teoretică a unei reacţii chimice, nu poate fi neglijat nici unul dintre aceste efecte. Faptul că în această carte vor fi analizate în special efectele sterice nu urmăreşte să minimalizeze importanţa efectelor electronice; se consideră numai că efectelor electronice li s-a acordat deja atenţia cuvenită[6].

[18] C. K. Ingold, Quart. Revs., *11*, 1 (1957).

1.2. Istorie[19, 20]

În cel de al treilea deceniu al secolului trecut, chimiştii erau ferm convinşi că două substanţe compuse din acelaşi fel şi număr de atomi trebuie să aibă proprietăţi identice. Spre surprinderea lor, rezultatele analizei fulminatului de argint (Liebig — 1824) coincideau întocmai cu cele obţinute de Wöhler (1823) pentru o substanţă avînd cu totul alte proprietăţi, cianatul de argint. S-a găsit astfel un exemplu de două substanţe diferite, avînd fiecare în molecula lor cîte un atom de argint, oxigen, azot şi carbon, în dezacord cu vechile păreri.

Berzelius a fost acela care a denumit asemenea compuşi drept *izomeri* (termen compus din cuvintele greceşti *isos* = identic şi *meros* = parte), evidenţiind prin aceasta că este vorba de specii compuse din atomi (părţi) identici. Tot Berzelius a denumit izomeri şi acidul tartric şi paratartric. Faţă de exemplul precedent, în cazul acestor acizi izomeria era de cu totul altă natură. Acidul tartric, izolat din drojdia de vin, prezenta faţă de acidul paratartric, obţinut din soluţia mumă la cristalizarea celui dintîi, proprietăţi fizice şi chimice identice, cu excepţia unei singure proprietăţi! Acidul tartric roteşte planul luminii polarizate spre dreapta (fiind denumit din această cauză şi acid dextrogir), în timp ce acidul paratartric nu are nici o acţiune asupra luminii polarizate.

Acest tip nou de izomerie a fost elucidat cu o ingeniozitate şi tenacitate uimitoare, în lucrări începute în 1847, de către Louis Pasteur. Marele savant francez a remarcat mai întîi existenţa unor feţe hemiedrice* în cristalele tartratului mixt de sodiu şi amoniu. Existenţa unor structuri cristaline hemiedrice fusese remarcată la cîteva substanţe naturale, cum ar fi cuarţul natural (Biot, 1811), avînd de asemenea proprietăţi optic active. Spre deosebire de acestea, care roteau planul luminii polarizate numai în stare cristalină, compuşii organici studiaţi aveau asemenea proprietăţi şi în soluţie.

Asimetria cristalului de tartrat mixt de sodiu şi amoniu, putînd explica activitatea optică a acestuia, ar fi trebuit ca paratartratul

* Se numesc *hemiedrice* acele suprafeţe cristaline care apar în plus faţă de numărul de feţe (*holoedrice*) corespunzătoare clasei respective, micşorînd astfel simetria cristalului.

[19] G. V. Bîkov, *Istoria Stereohimii Organiceskih Soedinenii*, Mir, 1966, Moskva; v. şi citat [4], cap. 1.

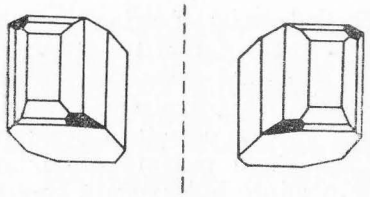


Fig. 1.3. Cristale prezentînd structuri hemiedrice.

de sodiu şi amoniu să prezinte cristale simetrice, lipsite de feţe hemiedrice. Şansa, spiritul de observaţie foarte dezvoltat şi tenacitatea lui Pasteur i-au permis însă să arate că în realitate paratartratul poate cristaliza, în limite de concentraţie şi temperatură foarte strînse, sub forma unui amestec de două tipuri de cristale, deosebite între ele prin poziţia feţelor hemiedrice şi comportîndu-se între ele ca obiectul faţă de imaginea sa în oglindă (v. fig. 1.3). Mai mult, cu multă răbdare, Pasteur a reuşit să separe mecanic cele două tipuri de cristale de paratartrat, arătînd că fiecare tip de cristale prezintă activitate optică, soluţiile lor rotind planul luminii polarizate cu acelaşi număr de grade, dar în sensuri diferite. De aici Pasteur conchide că inactivitatea acidului paratartric se datoreşte faptului că acesta este un amestec în părţi egale a doi acizi optic activi avînd puteri rotatorii egale şi de semn contrar. Examinînd apoi un număr de substanţe optic active naturale, atît în soluţie cît şi în stare cristalină, şi comparîndu-le cu compuşi optic activi de tipul cuarţului, prezentînd activitate optică numai în stare cristalină, Pasteur în 1951 admite: *în cazul substanţelor optic active în soluţie sau stare lichidă, cauza activităţii optice trebuie căutată în însăşi structura moleculelor*[20 a], acestea trebuind să fie disimetrice.

În felul acesta Pasteur a devansat teoria clasică a structurii compuşilor organici, în care se făceau puţine menţiuni[20 c] cu privire la aranjarea atomilor în spaţiu.

Mai tîrziu, în 1869, Wislicenius[21], comparînd acidul lactic dextrogir, izolat din muşchi, cu acidul lactic optic inactiv obţinut de el prin sinteză, afirma: izomeria acestora trebuie explicată prin deosebiri ce există în dispoziţiile spaţiale ale atomilor din mole-

[20a]. R. Taton, *Istoria generală a ştiinţei*, vol. III, Ed. Ştiinţifică, Bucureşti, 1972, cap. VII, pag. 336; b. G. W. Whelan d, *Advanced Organic Chemistry*; J. Wiley, New York, 1960, p. 196; c. A. M. C. Butlerov, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, Quandt & Händel, Leipzig, 1968, p. 52 şi 143.

[21] J. Wislicenius, Liebigs Ann. Chem., *167*, 302 (1873).

culele celor două specii de acizi. Teoria stereochimică a compușilor carbonului nu apăruse încă, dar atît Pasteur cît și Wislicenus, și mulți alți chimiști ai timpului creaseră condițiile apariției acestei teorii. Este deci probabil că principiile acestei teorii erau coapte la sfîrșitul celei de a șaptea decade a secolului trecut, că ideile acesteia planau în atmosferă purtate din laborator în laborator, era nevoie numai de o minte îndrăzneață care să le formuleze. Nu este deci de mirare că teoria stereochimică a fost expusă practic concomitent de doi cercetători tineri, unul în Olanda, Jacobus H. van't Hoff[22] și altul în Franța, Jules A. Le Bel[23].

Deși acești doi cercetători își argumentau teoria într-un mod oarecum diferit, ideea de bază era comună, putînd fi redată în esență prin următoarele: *cele patru valențe ale atomului de carbon sînt orientate spre vîrfurile unui tetraedru regulat în centrul căruia se găsește atomul de carbon însuși.* Avînd această orientare a valențelor, sînt posibile două modalități diferite de aranjare a patru substituenți neidentici, *a*, *b*, *c* și *d*, de la un atom de carbon (fig. 1.4). Cele două modalități, aflate în relația de obiect și imagine în oglindă, nu sînt superpozabile și vor corespunde la doi izomeri diferiți. Asemenea izomeri se numesc *enantiomeri* sau *antipozi optici*, ei avînd proprietăți fizice și chimice identice și diferind între ei numai prin sensul rotirii planului luminii polarizate. Teoria lui van't Hoff și Le Bell explică izomeria acizilor lactici și tartrici;

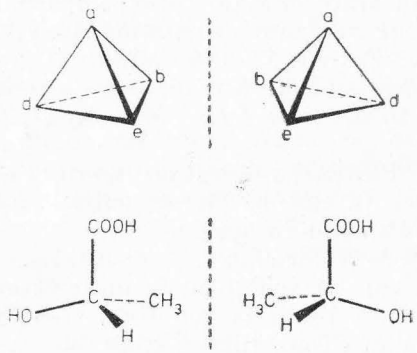


Fig. 1.4. Atom de carbon asimetric.

[22] J. H. van't Hoff, Bull. Soc. Chim. France, *23*, 295 (1875); lucrarea apăruse în 1874 în limba olandeză.

[23] J. A. Le Bell, Bull. Soc. Chim. France, *22*, 337 (1874).

teoria lor a fost confirmată ulterior de un bogat material teoretic și faptic, demonstrînd intuitivitatea excepțională a acestor gînditori chimiști, la o epocă în care mijloacele experimentale și aparatura teoretică necesară erau insuficiente. Este poate important de subliniat faptul că în ciuda unui secol de adînci prefaceri în gîndirea teoretică chimică, forma inițială a teoriei stereochimice a suferit relativ puține modificări. Schimbările survenite sînt legate mai mult de obiectul stereochimiei, de metodele ei de lucru, precum și de aplicațiile acesteia în știință și în practica industrială.

La începuturile ei, stereochimia a studiat numai un aspect și anume *stereoizomeria*, interesîndu-se de numărul izomerilor sterici posibili, de așezările relative ale atomilor în spațiul moleculei. Aceste obiective au fost denumite de Wittig[3] *stereostatice*, sau mai recent, sînt considerate ca formînd obiectul *stereochimiei statice*[5].

Cel de al doilea aspect al stereochimiei, abordat încă de la sfîrșitul secolului trecut (împiedicarea sterică[24] sau inversia Walden[25]), a fost denumit de Wittig *stereocinetic*, sferă de noțiuni pentru care se preferă astăzi termenul de *stereochimie dinamică*. Acest aspect, legat de mecanismul reacțiilor organice, a cunoscut în ultima vreme o largă dezvoltare.

Așa cum s-a arătat în secțiunea precedentă, stereochimia are largi aplicații în numeroase domenii ale chimiei organice, dintre care trebuie amintite în mod deosebit:

a. Studiul *mecanismelor de reacție*[6, 26, 27]. Argumentul stereochimic în propunerea unui mecanism de reacție poate fi decisiv.

b. Elucidarea unor *probleme de structură* a compușilor organici și în special a unor produși naturali și a derivaților de sinteză ai acestora. Prin metode fizice adecvate (de ex. analiză cristalografică cu raze X) se determină lungimile și unghiurile de legătură (deci geometria moleculei), din care rezultă apoi simetria moleculei și proprietățile care derivă din această simetrie.

Un exemplu recent este redeterminarea structurii porfirinii[28].

c. *Sintezele stereospecifice* constituie aplicarea în sinteză a principiilor stereochimiei dinamice. Asemenea procese, care vor fi consi-

[24] pentru o privire de ansamblu, v. H. C. Brown, J. Chem. Soc., *1956*, 1248.

[25] P. Walden, Ber. dtsch. chem. Ges., *28*, 1287, 2766 (1895).

[26] C. K. Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca, Ed. a II-a, 1969.

[27] E. S. Gould, *Mechanism and Structure in Organic Chemistry*, Holt Rinehart & Winston, New York, 1959.

[28] B. M. L. Chen și A. Tulinsky, J. Amer. Chem. Soc., *94*, 4144 (1972); P. M. Codding și A. Tulinsky, J. Amer. Chem. Soc., *94*, 4151 (1972).

derate mai în detaliu în cele ce urmează, au dobîndit în ultima vreme o importanţă deosebită[29, 30].

d. *Industria de medicamente de sinteză*[31a] este prima dintre industriile organice care a introdus în practica industrială metodele stereochimiei, cum ar fi de ex. metoda scindării racemicilor[31b]. Aplicarea acestor procedee în practica industrială a constituit un factor important în dezvoltarea stereochimiei.

e. *Industria polimerilor* de sinteză aplică pe scară din ce în ce mai mare sintezele stereospecifice[32], ducînd la polimeri cu calităţi superioare.

f. *Biochimia şi biologia moleculară*[33] reprezintă domenii pentru care stereochimia joacă un rol fundamental. Stereospecificitatea reacţiilor biochimice ar fi apărut şi astăzi un proces misterios fără aportul stereochimiei la cunoaşterea acestor fenomene.

Din cele ce s-au arătat mai sus se poate uşor vedea că practic nici una din ramurile chimiei organice moderne nu se poate dispensa de elementele teoriei stereochimice. Aceasta determină importanţa aprofundării principiilor acestei teorii, pe de o parte, şi satisfacţia obţinerii unor produşi utili şi înţelegerii unor fenomene chimice, neexplicate încă, pe de altă parte.

1.3. Fundamentarea teoretică a stereochimiei

Una din ideile fundamentale a stereochimiei este orientarea tetraedrică a valenţelor atomului de carbon. Astăzi, după trecerea unui secol de la formularea acestei teorii (v. secţiunea 1.2), acest principiu de bază ne pare atît de firesc, încît nu ne mai întrebăm dacă se sprijină sau nu pe argumente solide. Necesitatea admiterii faptului că valenţele atomului de carbon sînt îndreptate cît mai

[29] L. Velluz, I. Valls şi J. Mathieu, Angew. Chem., *79*, 774 (1967).

[30] J. E. I. Klabunowski, *Asymmetrische Synthese*, Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1963; J. D. Morrison şi H. S. Mosher, *Asymetric Organic Reactions*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New York, 1971.

[31a]. E. Ciorănescu, *Medicamente de sinteză*, Ed. Tehnică, Bucureşti, 1966, p. 145, 185, 188, 205, 427, 437, 481 ş.u., 513 ş.u., 675; A. P. Terentiev şi V. M. Potapov, Uspehi Himii, 26, 1152 (1957).

[32] M. Goodman, în *Topics in Stereochemistry*, vol. 2, editat de N. Allinger şi E. Eliel, Interscience, New York, 1967, p. 73.

[33] R. Bentley, *Molecular Asymmetry in Biology*, vol. I şi II, Academic Press, 1969, 1971; W. Allworth, *Stereochemistry and its Applications in Biochemistry*, Wiley, New York, 1972; O. Hörer, *Structura biopolimerilor*, Ed. Ştiinţifică, 1971.

simetric posibil în spaţiul tridimensional, spre colţurile unui tetraedru regulat în centrul căruia se găseşte atomul de carbon însuşi, rezultă însă din date experimentale şi considerente teoretice puternice; cunoaşterea acestor argumente se impune pentru o mai bună înţelegere a celor ce vor urma.

1.3.1. Activitatea optică

Aşa cum s-a arătat, activitatea optică a unor compuşi organici în stare lichidă (substanţă pură sau soluţie) indică o disimetrie moleculară. Pentru a prezenta disimetrie moleculară (posibilitatea de a apare în două forme enantiomere, nesuperpozabile), moleculele organice optic active nu pot fi plane, acestea avînd un plan de simetrie, planul moleculei (v. fig. 1.5. A). Disimetria moleculară se poate explica admiţînd că valenţele atomului de carbon sînt orientate tridimensional în spaţiu; sînt două modele posibile (fig. 1.5.): în unul dintre acestea atomul de carbon se găseşte în vîrful

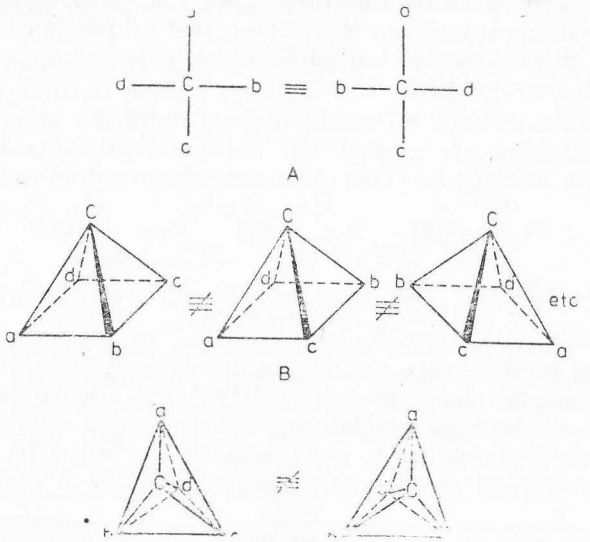


Fig. 1.5. Structuri discutate iniţial pentru derivaţii de metan tetrasubstituiţi. A. Structură plană; nu explică disimetria moleculară. B. Structură piramidală; explică disimetria moleculară dar nu concordă cu numărul de izomeri observaţi. C. Structură tetraedrică; explică disimetria moleculară şi este în acord cu numărul de izomeri observaţi.

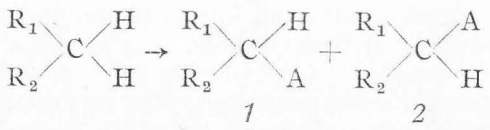
unei piramide cu baza un pătrat (B), valențele sale fiind îndreptate spre colțurile bazei ; în celălalt model (C) atomul de carbon se găsește în centrul unui tetraedru regulat, substituenții acestuia aflîndu-se în colțurile tetraedrului. Numărul de izomeri posibili prevăzuți de cele două modele este diferit. Numai modelul tetraedric prevede numărul corect de izomeri (determinat prin experiență). Pentru a apărea activitate optică este nevoie de patru substituenți diferiți. Un atom de carbon substituit în acest mod se numește *atom de carbon asimetric*.

Acest tip de raționament i-a condus pe van't Hoff[22] și Le Bell[23] în formularea teoriei lor. Justețea acestui raționament a fost apoi confirmată de numeroase alte date experimentale.

1.3.2. Echivalența legăturilor carbonului

Fără a se sprijini pe dovezi experimentale certe, chimiștii intuiseră încă de multă vreme că cele patru valențe ale carbonului din metan sau derivați tetrasubstituiți, CR_4, sînt perfect echivalente. O dovadă mai riguroasă în acest sens a fost adusă de Henry[34] care a demonstrat prin reacții chimice echivalența celor patru atomi de hidrogen din metan.

În momentul de față nu există nici un dubiu cu privire la echivalența legăturilor de același tip din derivații organici. Astfel, în reacția de substituție (1) se obțin întotdeauna doi produși, *1* și *2*:



(1)

1 *2*

Dacă R_1 și R_2 sînt grupe simetrice (care nu conțin atomi de carbon asimetrici sau alte elemente de disimetrie), cei doi izomeri, care se comportă unul față de celălalt ca obiectul față de imaginea sa nesuperpozabilă în oglindă, vor rezulta în proporții egale ; se obține un racemic*, sinteza se numește *simetrică* și demonstrează

[34] L. Henry, Bl. Acad. Belg., (3) *15*, 333 (1888), citat după Wittig[3], pag. 3.

* O denumire mai veche a acidului paratartric (v. pag. 14) a fost aceea de acid racemic. Cum această denumire nu era direct legată de structura acizilor tartrici, termenul de *racemic* s-a păstrat pentru toate amestecurile similare celui întîlnit la acidul paratartric, formate din cantități echimoleculare ale celor două forme enantiomere.

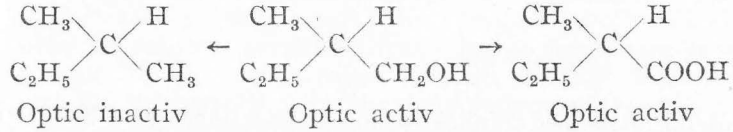
echivalența celor două legături C—H din moleculă. În toate reacțiile prin care se crează un nou centru de asimetrie pornind de la compuși simetrici de tipul celui de mai sus, datorită echivalenței legăturilor atomului de carbon, se obține întotdeauna un amestec racemic. Dacă însă R_1 sau/și R_2 sînt grupe disimetrice, cele două legături C—H devin steric neechivalente, iar raportul între cei doi stereoizomeri, *1* și *2*, va fi diferit. Acest principiu stă la baza *sintezei asimetrice*, problemă care va constitui obiectul unei secțiuni ulterioare (v. secțiunea 6.4.2).

Sinteza simetrică, pe de o parte, sinteza asimetrică, pe de altă parte, constituie la rîndul lor o dovadă experimentală importantă a structurii tetraedrice a atomului de carbon.

1.3.3. Transformări chimice

Transformările chimice ale compușilor optic activi joacă un rol esențial în studiile de stereochimie dinamică (v. cap. 6). Fie menționat pentru un moment numai acel tip de transformări care au contribuit la fundamentarea teoriei tetraedrice a atomului de carbon.

Astfel, necesitatea existenței a patru substituenți diferiți la atomul de carbon pentru apariția activității optice a fost demonstrată de către Fischer[35], prin următoarele transformări chimice ale alcoolului amilic optic activ :



(2)

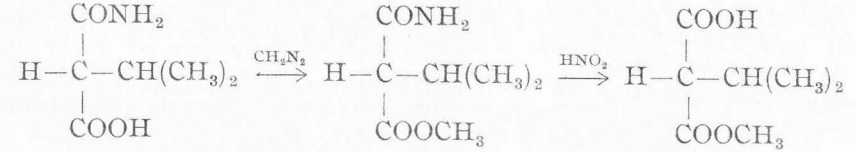
Optic inactiv Optic activ Optic activ

Experiența de mai sus arată că derivații de tipul $R_1R_2R_3CH$, conținînd patru substituenți diferiți la atomul de carbon, prezintă activitate optică, pe care și-o pot păstra în cursul unei reacții chimice care modifică unul din substituenți (fără ca noua grupă să devină echivalentă cu o altă grupă deja existentă în moleculă), dar că activitatea optică se pierde în întregime, dacă doi substituenți devin identici.

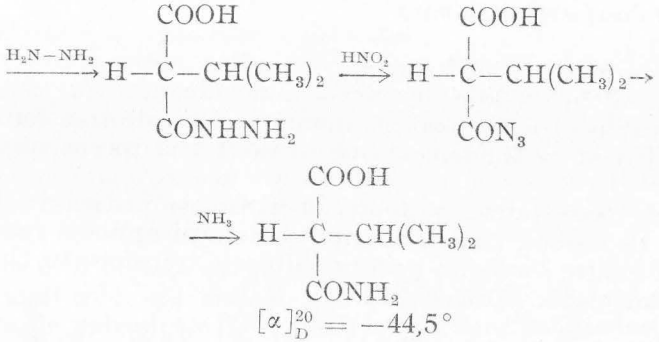
Faptul că cei doi enantiomeri diferă unul de altul prin aranjarea spațială a substituenților de la atomul de carbon asimetric a fost

[35] E. Fischer, Liebigs Ann. Chem., *402*, 364 (1914).

dovedită tot de Emil Fischer[36], prin următoarea succesiune de reacţii a monoamidei izopropilmalonice optic active, prin care în cursul transformărilor s-a schimbat locul a doi substituenţi de la atomul de carbon asimetric. Se obţine un compus optic activ, rotind planul luminii polarizate cu acelaşi număr de grade în sens opus ca şi compusul de la care s-a pornit.



$[\alpha]_D^{20} = +45^0$



$[\alpha]_D^{20} = -44{,}5^\circ$

1.3.4. Teoria tensiunii în ciclu

Modelul tetraedric implică un unghi de valenţă de 109,47° (unghi tetraedric). Extinzînd teoria lui van't Hoff şi Le Bel, Baeyer[37] ajunge la concluzia că acei derivaţi ciclici în care acest unghi nu poate fi respectat trebuie să prezinte tensiune (teoria tensiunii în ciclu).

Proprietăţile fizice şi chimice ale ciclopropanului şi ciclobutanului justifică pe de-a-ntregul această teorie[38]. Pentru a da un singur exemplu ne vom referi la căldurile de ardere ale unei grupe metilenice, CH_2, din alcani şi cicloalcani. În seria aciclică, căldura de ardere a acestei grupe este constantă, avînd o valoare de 157,4

[36] E. Fischer şi F. Braun, Ber. dtsch. chem. Ges., *18*, 2277 (1885).
[37] A. von Baeyer, Ber. dtsch. chem. Ges., *18*, 2277 (1885).
[38] v. de ex. citat 6 p. 502 şi 533.

kcal/mol. La ciclopropan este cu 9,2 kcal/mol mai mare, la ciclobutan cu 6,5 kcal/mol mai mare, pentru ca la ciclurile superioare să fie foarte apropiată de valoarea normală[39]. Comportarea anormală a ciclopropanului şi ciclobutanului arată că aceştia sînt mai bogaţi în energie decît ceilalţi cicloalcani.

1.3.5. Teoria mecanic-cuantică

Teoria mecanic-cuantică este cea care a încercat fundamentarea în termeni fizico-matematici a structurii tridimensionale a moleculelor. Ea a fost aplicată pe sistemele moleculare în cele două variante cunoscute sub numele de *teoria legăturilor de valenţă* (LV)[40] respectiv *teoria orbitalilor moleculari* (OM)[41, 42]. Ultima din aceste teorii este matematic mai accesibilă calculului sistemelor mai complexe ale moleculelor organice. În cele ce vor urma vom menţiona pe scurt concluziile acestei teorii cu semnificaţie în stereochimie.

1. Hibridizarea[43, 44]. Ţinînd seama de simetria şi energia orbitalilor $2s$ şi $2p$ ai atomului de carbon, cele patru legături din metan ar trebui să fie neechivalente: trei dintre acestea (rezultate din orbitalii $2p$) ar trebui să fie perpendiculare una pe alta iar a patra legătură (determinată de orbitalul $2s$), considerabil mai slabă, nu ar trebui să aibă o orientare precisă. Desigur că această concluzie nu corespunde faptelor experimentale cunoscute. Pentru a evita acest nonsens, Pauling şi Slater[43, 44] introduc ideea hibridizării orbitalilor atomici folosiţi în formarea legăturilor chimice. Conceptul de hibridizare a orbitalilor atomici rezultă din caracterul vectorial al acestora; hibridizarea nu reprezintă altceva decît o combinare vectorială a orbitalilor atomici neechivalenţi pentru a duce la formarea a patru orbitali echivalenţi. Din punct de vedere matematic, aceasta se redă ca o combinare liniară a orbitalilor atomici iniţiali (s, p_x, p_y, p_z), ducînd la cei patru orbitali hibrizi, sp^3, $\varphi_1 - \varphi_4$, echivalenţi între ei (ecuaţiile 1.1—1.4):

[39] v. de ex. M. Hanack, Conformation Theory, Academic Press, 1965.
[40] C. Coulson, *Valence*, Oxford University Press, 1961, cap. V.
[41] L. Pauling, *Die Natur der chemischen Bindung*, Verlag Chemie, Weinheim, 1964, pp. 22—26.
[42] A. Streitwieser, *The Orbital Molecular Theory for Organic Chemists*, J. Wiley, New York, 1961; M. Dewar, *The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry*, Mc. Graw-Hill, New York, 1969.
[43] L. Pauling, J. Amer. Chem. Soc., *53*, 1367 (1931); citat[40] cap. VIII.
[44] H. A. Staab, *Einführung in die Theoretische Organische Chemie*, Verlag Chemie, Weinheim, 1964, p. 48 ş.u.

$$\varphi_1 = 1/2(s + p_x + p_y + p_z) \quad (1.1)$$

$$\varphi_2 = 1/2(s - p_x - p_y + p_z) \quad (1.2)$$

$$\varphi_3 = 1/2(s - p_x + p_y - p_z) \quad (1.3)$$

$$\varphi_4 = 1/2(s + p_x - p_y - p_z) \quad (1.4)$$

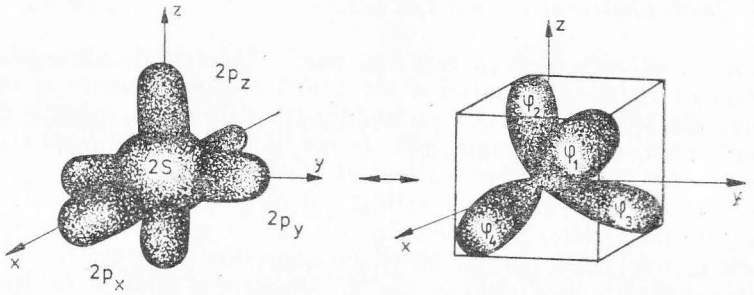


Fig. 1.6. Orbitali hibrizi din metan.

După cum este ilustrat în fig. 1.6, cei patru orbitali hibrizi sînt orientați spre colțurile opuse ale unui cub, ceea ce corespunde celor patru vîrfuri ale unui tetraedru regulat.

În mod analog se pot realiza combinări liniare între:

— doi orbitali *p* și un orbital *s*, rezultînd trei orbitali hibrizi, sp^2, avînd o simetrie trigonală plană.

— un orbital *p* cu un orbital *s*, dînd naștere la doi orbitali echivalenți, cu hibridizare *sp*, formînd între ei un unghi de 180°.

Rezultatele acestor considerații teoretice sînt, după cum se știe[6], în perfect acord cu rezultatele experienței. Nu trebuie uitat însă că hibridizarea reprezintă un artificiu matematic, prin care teoria a fost pusă în acord cu experiența, fără ca aceasta să aibă un sens fizic real.

Orientările strict tetraedrice (unghi 109,47°) sau strict trigonale (unghi 120°) cunosc totuși numeroase abateri. S-a introdus din această cauză noțiunea de *grad de hibridizare* (n_i), care caracterizează măsura contopirii orbitalilor *s* și *p*:

$$s + n_i p \quad (1.5)$$

Caracterul *s* a legăturii hibride va fi dat de relația:

$$1/(1 + n_i^2), \quad (1.6)$$

iar caracterul *p* al unei legături hibride de relația:

$$n_i^2/(1 + n_i^2). \quad (1.7)$$

Termenul n_i^2 poartă denumirea de *indice de hibridizare*, putînd avea valori întregi și fracționare. Pentru determinarea gradului de hibridizare între doi orbitali, *i* și *j*, formînd între ei un unghi de valență $\alpha_{i,j}$, ne putem servi de următoarea relație:

$$1 + n_i n_j \cos \alpha_{ij} = 0. \quad (1.8)$$

Relația (1.8) ne arată că pentru doi orbitali *sp* identici ($n_i = n_j = 1$), $\cos \alpha_{ij} = -1$, sau $\alpha_{ij} = 180°$, așa cum s-a arătat mai sus.

2. Calcule cuanto-chimice. Tratarea teoretică în termeni mecanic-cuantici a unui edificiu molecular comportă cunoașterea *funcției de undă moleculare*. Ținînd seama de aproximarea Born-Oppenheimer[45], se poate realiza descrierea electronilor de valență prin *funcția de undă electronică*, ψ, relativ independentă de vibrația și rotația nucleelor.

Scopul calculelor cuanto-chimice este în ultimă analiză găsirea unor soluții pentru ecuația lui Schrödinger, avînd forma cea mai simplificată redată prin relația (1.9):

$$\mathcal{H}\psi = E\psi \quad (1.9)$$

în care $\mathcal{H}$ reprezintă așa-numitul operator hamiltonian, iar *E*-valorile proprii ale energiei totale a sistemului electronic[6]. Cei doi operatori depind de parametrii structurali ai moleculei (lungimi de legătură, unghiuri de valență). Se pot obține soluții ale ecuației (1.9), funcție de parametrii structurali, care să corespundă unor valori minime ale energiei totale a sistemului, *E*. În acest scop se pot folosi două căi mai importante: calcule absolute și calcule aproximative.

a. Calcule absolute.[46] Metodele absolute sînt cele mai riguroase din punct de vedere mecanic-cuantic. Aceste metode, numite și calcule *ab initio*, încearcă soluționarea ecuației Schrödinger folosind hamiltonianul real, fără a recurge la aproximări simplificatoare, respectiv la utilizarea unor date empirice.

Calculatoarele electronice de performanțe înalte au permis realizarea unor asemenea calcule, extrem de complicate chiar și pentru cele mai simple molecule organice. Rezultatele acestor in-

[45] H. Shull și G. G. Hall, Nature, *184*, 1559 (1959).
[46] H. Preuss, Fortschr. chem. Forsch., *9/3*, 325 (1968).

vestigații pur teoretice nu numai că sînt în acord cu prevederile calitative ale stereochimiei (cum ar fi de ex. structura tetraedrică a moleculei de metan) dar concordă uneori cu rezultatele unor măsurători de mare precizie privind diverse detalii structurale foarte subtile. Un exemplu în acest sens îl constituie obținerea prin calcul *ab initio* a valorii de 3,3 kcal/mol pentru înălțimea barierii de rotație relative a grupelor metil din etan[47]. Această valoare concordă destul de bine cu valoarea de 2,93 kcal/mol obținută experimental.

Calculele absolute constituie, ținînd seama de rigurozitatea teoretică a acestor metode, o confirmare teoretică a ipotezelor stereochimice.

b. Calcule aproximative[48]. Termenul de calcule aproximative, denumite și *semi-empirice*, înglobează metode a căror fundamentare mecanic-cuantică nu este tocmai riguroasă. Acestea folosesc diverse aproximări ale hamiltonianului real, în scopul simplificării procedurii de calcul. Avantajul acestor metode constă în posibilitatea tratării teoretice a unor molecule considerabil mai complicate decît cele abordabile prin calcule absolute.

Natura aproximărilor admise ulterior celei dintîi, aparținînd lui Hückel (1932)[49], a cunoscut diverse ameliorări și perfecționări. O parte considerabilă a calculelor semi-empirice a fost dedicată sistemelor π-electronice[49,50] plane, mai puțin semnificative pentru stereochimie.

Metodele aproximative perfecționate, cum sînt cele cunoscute sub denumirile de EHT (*Extended Hückel-Theory*)[51], CNDO (*Complete Neglect of Differential Overlap*)[52], INDO (*Intermediate Neglect of Differential Overlap*)[53] sau MINDO (*Modified Neglect of Differential Overlap*)[42b,54], pot aborda diverse sisteme σ sau

[47] R. M. Pitzer și W. N. Lipscomb, J. Chem. Phys., *39*, 1995 (1963).

[48] J. A. Pople și D. Beveridge, *Approximate Molecular Orbital Theory*, Mc. Graw-Hill, New York, 1970.

[49] E. Hückel, Z. Physik., *70*, 204 (1931); *76*, 628 (1932); v. și: E. Heilbronner și H. Bock, *Das HMO-Modell und seine Anwendung*, Verlag Chemie, Weinheim, vol. 1, 1968; vol. 2, 1969, vol. 3, 1970.

[50] L. Salem, *The Molecular Orbital Theory of Conjugated Systems*, Benjamin, New York, 1968.

[51] R. W. Hoffmann, J. Chem. Phys., *39*, 1397 (1963).

[52] J. A. Pople, D. P. Santry și G. A. Segal, J. Chem. Phys., *43*, 129 (1965); *43*, 136 (1965); *44*, 3289 (1966).

[53] J. A. Pople, D. L. Beveridge și P. A. Dobosh, J. Chem. Phys., *47*, 2026 (1967).

[54] N. C. Baird și M. J. S. Dewar, J. Chem. Phys., *50*, 1262 (1969); N. Bodor, M. J. S. Dewar și J. S. Wasson, J. Amer. Chem. Soc., *94*, 9095 (1972); N. Bodor și M. J. S. Dewar, J. Amer. Chem. Soc., 9103 (1972).

$\sigma + \pi$ electronice, necoplanare. Lipsa unei rigurozități mecanic-cuantice este compensată la aceste metode prin folosirea unor date empirice sau parametri ajustabili, în scopul obținerii unor rezultate cît mai apropiate de cele determinate experimental.

Metodele EHT, CNDO și MINDO permit calcularea conținutului energetic al moleculelor pentru cele mai variate geometrii, atît în starea electronică fundamentală, cît și în cele excitate. Aceste metode au confirmat în numeroase cazuri valabilitatea ideilor ce stau la baza stereochimiei structurale, furnizînd în plus o serie de informații de mare utilitate despre structura tridimensională a moleculelor.

Este de remarcat că aceste metode permit evaluarea celor mai probabile geometrii pentru diverse stări excitate, care de regulă diferă de stările electronice fundamentale (HCN și HC ≡ CH sînt, de ex., neliniare în starea excitată triplet, așa cum s-a confirmat recent[55] pe cale spectroscopică).

Metodele perfecționate de calcul aproximativ par a fi extrem de utile și pentru tratarea problemelor de stereochimie dinamică prin modelarea cuanto-chimică a structurii spațiale a reactanților în diversele etape ale reacțiilor chimice[54,56].

3. Teorii semicantitative. Pînă la apariția metodelor perfecționate de calcule cuanto-chimice, existau deja numeroase date de măsurători fizice foarte precise despre structura moleculelor. Din necesitatea interpretării acestor date au luat naștere o serie de teorii cu interesante argumente teoretice privind geometria moleculelor.

a. Regulile numerice ale lui Walsh. Pe baza unor încercări preliminare, Walsh[57] emite ipoteza că geometria moleculelor simple este guvernată de reguli numerice simple. Mai precis spus, numărul electronilor de valență proprii unui atom dat (A în Tab. 1.1) și a celor adiacenți acestuia (H sau B, C, D) ar determina geometria moleculei în felul arătat mai jos.

Există justificări mecanic-cuantice[58] ale acestor reguli numerice, pe baza efectului Jahn-Teller.

[55] G. Herzberg, Angew. Chem., *84*, 1126 (1972).

[56] R. W. Hoffmann, J. Phys. Chem., *76*, 656, 664 (1972).

[57] A. D. Walsh, J. Chem. Soc., *1953*, 2260–2301; v. și A. D. Walsh, în *Progress in Stereochemistry*, ed. W. Klyne și P.B.D. de la Mare. Butterworths, London, 1954, vol. I, pp. 9–53.

[58] N. A. Bingel, în *Molecular Orbitals in Chemistry, Physics and Biology atribute to R. S. Mulliken*, ed. P. O. Löwdin și B. Pullmann, Academic Press, 1965, pp. 194–205; R. G. Pearson, J. Amer. Chem. Soc., *91*, 4947 (1969).

TABELUL 1.1
Geometria moleculei – funcție de numărul de electroni

Tipul	Număr de electroni	Geometrie	Exemple
AH_2	4	liniară	BeH_2
	5 la 8	unghiulară	H_2O; H_2S; CH_2
AB_2	16 ; 22	liniară	CO_2; ClCN; I_3^-
ABC	17 la 20	unghiulară	NO_2; SO_2; Cl_2O
	6	planară	BH_3; CH_3^+
AH_3	7 ; 8	piramidală	NH_3; PH_3; AsH_3
AB_3; AB_2C	24	planară	SO_3; Cl_2CO
ABCD	25 ; 26	piramidală	ClO_3^-; PCl_3
	10	liniară	$HC\equiv CH$; $HC\equiv N$
HA – AH	12 ; 14	neliniară	$HN = NH$; $HO-OH$
AH_4	8	tetraedrică	CH_4; NH_4^+
AB_4	24	tetraedrică	CCl_4

b. Teoria repulsiei perechilor de electroni de valență a fost elaborată de Sidgwick și Powell și perfecționată de Gillespie[59]. Teoria subliniază rolul determinant al forțelor de respingere dintre perechile de electroni de valență, respectiv cei neparticipanți, în adoptarea geometriei moleculare.

Aceste idei își găsesc justificări mecanic-cuantice în lumina conceptului de *orbital molecular localizat* introdus de Lennard-Jones[60] în 1949. Aceasta este în esență o sinteză a teoriei LV cu teoria OM, exprimînd legăturile chimice localizate din cea dintîi, prin prisma concepției despre orbitalii moleculari. Prin definiție, orbitalii moleculari localizați au orientări spațiale relative care corespund minimalizării respingerilor electrostatice dintre acești electroni. Aplicarea acestor criterii[61] constituie la rîndul său justificări teoretice ale ideilor stereochimice.

1.4. Geometria moleculară

1.4.1. Geometria de echilibru

Concepția inițială a stereochimiei cu privire la orientarea tetraedrică a valențelor carbonului a cunoscut un proces neîntrerupt

[59] R. I. Gillespie, Angew. Chem. Intern. Edition English, *6*, 819 (1967).
[60] J. E. Lennard-Jones, Proc. Roy. Soc., *A198*, 1; 14 (1949); *A202*, 155 (1950).
[61] J. N. Murrell, J. G. Stamper și N. Trinajstic, J. Chem. Soc. (A), *1966*, 1624.

de aprofundări și precizări ulterioare. În primul rînd, datorită unor metode fizice, cum sînt: difracția de raze X, difracția de electroni și neutroni, precum și cu ajutorul diverselor metode spectroscopice, s-au putut stabili cu mare exactitate distanțele interatomice și unghiurile de valență care descriu univoc structura spațială a edificiului molecular. O a doua linie de dezvoltare a cunoștințelor despre arhitectura moleculară a constituit-o recunoașterea și investigarea naturii dinamice a structurilor moleculare.

Faptul că atomii din molecule nu alcătuiesc o construcție rigidă a fost intuit deja de primii stereochimiști care au enunțat în acest sens postulatul *rotației libere*. Aceștia, foarte corect, au dedus că inexistența unor specii moleculare care să difere între ele prin gradul în care sînt rotite două grupări în raport cu o legătură simplă C—C poate fi explicată prin libertatea deplină a acestei mișcări de rotație. Metodele spectroscopice IR, Raman, RMN și de microunde, împreună cu difracția de electroni, au adus cele mai consistente informații despre dinamica structurii moleculare. Se cunoaște astfel că atomii ce alcătuiesc un edificiu molecular se află chiar și la temperaturile cele mai scăzute într-o permanentă mișcare de vibrație-rotație[62]. În lumina acestor fapte se ridică desigur întrebarea: în ce măsură corespunde realității imaginea (statică) a geometriei moleculare? Cît de mult greșim cînd considerăm atomii niște puncte rigide cu poziții bine definite în spațiul molecular tridimensional?

Trebuie să se țină seama de faptul că moleculele sînt constituite din nuclee și electroni. Localizarea electronilor este de neconceput avînd în vedere natura duală a acestora, de undă-particulă. Așa cum s-a arătat, teoriile moderne permit numai specificarea unor elemente de volum în care electronii se pot găsi cu probabilitatea maximă. Evaluînd asemenea volume de probabilitate pentru nuclee, rezultă că:

— un nucleu de hidrogen este de $7{,}8 \cdot 10^4$, iar

— un nucleu de carbon de $3{,}3 \cdot 10^6$ mai bine localizat decît un electron.

Scheletul oarecum rigid al nucleelor în raport cu norul electronilor este deci o aproximație acceptabilă (ipoteza Born-Oppenheimer[45]). Imprecizia pe care o comitem considerînd localizarea nucleelor poate fi ilustrată de exemplul unei molecule simple, acidul clorhidric. Pentru nivelul cuantic de energia cea mai joasă,

[62] M. Avram și Gh. D. Mateescu, *Spectroscopia în infraroșu*, Editura Tehnică, București, 1966, p. 64 ș.u.; p. 193 ș.u.

$E_0 = 1/2\ (h\nu)$, se obţine din spectrele de vibraţie-rotaţie distanţa internucleară H—^{35}Cl de 0,1275 nm. Elongaţia maximă a vibraţiei calculate pentru această stare energetică este de 0,01 nm[63]. Ar urma de aici că precizia de trei sau chiar patru zecimale cu care se poate determina distanţa internucleară este lipsită de sens? Într-un fel da, nucleele negăsindu-se fixate la această distanţă. Distanţa de 0,1275 nm reprezintă însă cu mare precizie *distanţa de echilibru*, adică acea distanţă la care nucleele se găsesc unul faţă de celălalt în cea mai mare parte a timpului. Orice apropiere sau îndepărtare faţă de această distanţă implică un consum de energie. O alungire sau o compresie a unei legături simple faţă de distanţa de echilibru, $d_e = 0{,}154$ nm, cu numai 0,005 nm comportă un consum de energie de cca 1 kcal/mol.

Considerente similare sînt valabile şi pentru deformarea unghiurilor de valenţă, consumurile energetice sînt însă sensibil mai reduse[64]. Astfel, pentru deformarea cu 1° a unghiului de valenţă $\alpha_{C-C-C} = 109{,}47°$ este necesară o energie de numai 0,01 kcal/mol. Chiar pentru o deformare de 10° se consumă numai 1 kcal/mol. Se cunosc astăzi metode de calcul, care, aplicînd relaţiile ce descriu deformările elastice (legile lui Hooke), permit aprecierea creşterii energiei sistemului ca urmare a deformărilor scheletului molecular[64].

Este important de reţinut faptul că metodele fizice moderne pot furniza cu mare exactitate valori precise ale parametrilor structurali, aceştia avînd însă semnificaţia unor valori de echilibru. Geometria descrisă de aceşti parametri este la rîndul ei o *geometrie de echilibru*, chiar dacă specificaţia „de echilibru" este adesea omisă.

1.4.2. *Descrierea geometriei moleculelor*

Considerînd atomii nişte puncte, cu poziţii în spaţiu bine determinate, iar legăturile chimice ca linii ce unesc aceste puncte, se obţine modelul geometric tridimensional al structurii moleculare. În acest model lungimile de legătură şi unghiurile de valenţă sînt, după cum s-a arătat, valori de echilibru.

Pentru cele mai multe scopuri, geometria unei molecule poate

[63] A. Julg, *Chimie Cuantică*, Ed. Ştiinţifică, Bucureşti, 1971, p. 169.
[64] E. Westheimer, în *Steric Effects in Organic Chemistry*, Ed. M. S. Newman, J. Wiley, 1956, cap. 12.

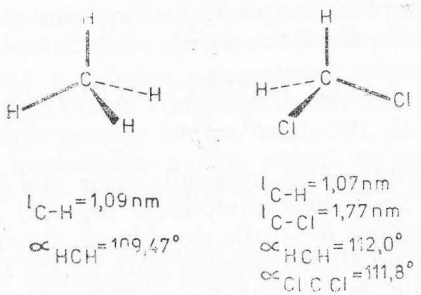


Fig. 1.7. Coordonatele interne ale metanului şi diclormetanului.

fi descrisă prin folosirea aşa-numitelor *coordonate interne*. Acestea cuprind:

— lungimi de legătură (l)
— unghiuri de valenţă (α)
— unghiuri de torsiune (τ).

Pentru molecule foarte simple, de ex. metanul sau clorura de metilen (v. fig. 1.7), pot fi folosite numai primele două tipuri de coordonate.

Pentru cazurile în care rotirea unor grupe în raport cu o axă de legătură generează modalităţi geometrice neidentice, este necesară folosirea unui al treilea tip de parametru care să caracterizeze măsura acestei răsuciri (torsiuni), parametru care se numeşte unghi de torsiune (τ).

Descrierea moleculelor prin coordonate interne este metoda cea mai des folosită pentru discutarea fenomenelor chimice, respectiv fizico-chimice. Considerăm deci utilă prezentarea mai detaliată a acesteia, împreună cu redarea unor tabele de date mai utile.

Lungimile de legătură (l) sînt determinate în esenţă de măsura în care se întrepătrund orbitalii atomici ai atomilor între care se realizează legătura, ele depind de natura şi starea de valenţă a atomilor respectivi, de tipul legăturii care se realizează. Sînt cunoscute valorile relativ constante ale distanţelor interatomice pentru diverse tipuri de legături simple, duble sau triple (v. tabelul 1.2.). Se cunoaşte de asemenea dependenţa distanţelor interatomice de multiplicitatea legăturii[65,66], de tipul de hibridizare a atomilor

[65] C. A. Coulson, Proc. Roy. Soc., *A207*, 91 (1951).
[66] A. D. Walsh, J. Chem. Soc., *1948*, 398.

implicați. Acest fapt este ilustrat în exemplul de mai jos, pentru o legătură simplă C—C:

$$H_3C \overset{1,54}{—} CH_2 — CH_3 \; ; \quad H_3C \overset{1,50}{—} CH = CH_2 \; ; \quad H_3C \overset{1,46}{—} C \equiv CH$$

$sp^3—sp^3$ $\qquad$ $sp^3—sp^2$ $\qquad$ $sp^3—sp$

În tabelul 1.2 sînt redate lungimile celor mai frecvente legături interatomice din moleculele compușilor organici. Notațiile folosite în acest tabel se referă la stările de valență ale atomilor respectivi (exceptînd cei monovalenți), pentru care există următoarea corespondență cu stările de hibridizare corespunzătoare:

te (tetraedric) ⇔ sp^3
tr (trigonal) ⇔ sp^2
di (digonal) ⇔ sp
bt (bipiramidă trigonală) ⇔ sp^3d

TABELUL 1.2

Lungimi de legătură dintre atomi în diversele stări de valență*

LEGĂTURI SIMPLE				LEGĂTURI DUBLE				LEGĂTURI TRIPLE și AROMATICE			
dintre atomii	lungimea Å	dintre atomii	lungimea Å	dintre atomii	lungimea Å	dintre atomii	lungimea Å	dintre atomii		lungimea Å
$C_{te}—H$	1,09	$C_{tr}—H$	1,08	$N_{te}—N_{te}$	1,45	$C_{tr}=C_{tr}$	1,34	C_{di}	C_{di}	1,20
$C_{te}—C_{te}$	1,54	$C_{tr}—C_{tr}$	1,48	$N_{te}—N_{tr}$	1,40	$C_{tr}=C_{di}$	1,31	C_{di}	N_{di}	1,16
$C_{te}—C_{tr}$	1,50	$C_{tr}—C_{di}$	1,43	$N_{te}—O_{te}$	1,36	$C_{tr}=N_{tr}$	1,28	N_{di}	N_{di}	1,10
$C_{te}—C_{di}$	1,46	$C_{tr}—N_{te}$	1,36	$N_{te}—F$	1,36	$C_{tr}=O$	1,22	C_{di}	P	1,54
$C_{te}—N_{te}$	1,47	$C_{tr}—N_{tr}$	1,28	$N_{tr}—N_{tr}$	1,45	$C_{di}=C_{di}$	1,28			
$C_{te}—N_{tr}$	1,47	$C_{tr}—O_{te}$	1,34	$N_{te}—H$	1,01	$C_{di}=N_{tr}$	1,26			
$C_{te}—O_{te}$	1,43	$C_{tr}—F$	1,35	$N_{te}—H$	0,99	$C_{di}=O$	1,16	C_{tr}	C_{tr}	1,39
$C_{te}—F$	1,36	$C_{tr}—P_{te}$	1,82	$O_{te}—H$	0,96	$N_{tr}=N_{tr}$	1,25	C_{tr}	N_{tr}	1,34
$C_{te}—P_{te}$	1,84	$C_{tr}—S$	1,75	$P_{bt}—H$	1,36	$N_{tr}=O$	1,22	N_{tr}	N_{tr}	1,35
$C_{te}—P_{bt}$	1,78	$C_{tr}—Cl$	1,73	$P_{te}—H$	1,46	$O=O$	1,21	C_{tr}	O_{tr}	1,14
$C_{te}—S_{te}$	1,81	$C_{di}—H$	1,06	$P_{bt}—F$	1,54	$P_{te}=O$	1,50	C_{tr}	C_{tr}	1,74
$C_{te}—Cl$	1,78	$C_{di}—C_{di}$	1,38	$P_{te}—F$	1,53					
$C_{te}—Br$	1,94	$C_{di}—N_{te}$	1,33	$P_{te}—N_{te}$	1,69					
$C_{te}—I$	2,14	$C_{di}—O_{te}$	1,36	$C_{di}—F$	1,30					

* *te* = **tetraedric**; *tr* = **trigonal**; *di* = **digonal**; *bt* = **bipiramidă trigonală.**

Unghiurile de valență (α) sînt determinate în ultimă analiză de doi factori de natură electronică:

— tendința pentru o întrepătrundere maximă a orbitalilor de legătură,

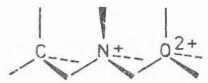
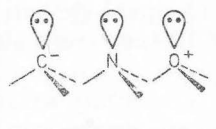
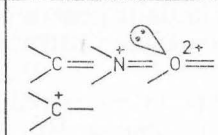
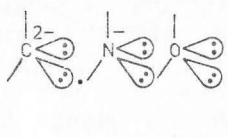
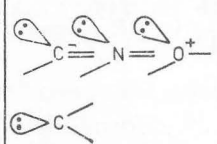
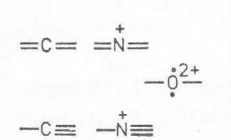
— tendința de a minimaliza respingerile dintre orbitalii ocupați fie de electronii legăturii fie de electronii neparticipanți.

Mărimea relativă a acestor interacțiuni diferă practic de la o moleculă la alta, astfel încît vom avea valori diferite ale unghiurilor de valență aproape pentru fiecare moleculă în parte. Cu toate acestea, valorile unghiurilor α sînt destul de apropiate între ele pentru un anumit tip de legătură, aceste valori corespunzînd unor geometrii *optime*.

Din tabelul 1.3. reiese că pentru elementele polivalente din prima perioadă numărul electronilor joacă un rol hotărîtor în adoptarea unei anumite geometrii. Se vede, de exemplu, că unghiul de valență $\alpha = 109{,}5°$, corespunzător unei orientări tetraedrice, poate fi realizat la liganța 4, 3 și 2 (prin *liganță* se înțelege numărul de atomi liganzi atașați de centrul respectiv, indiferent de natura legăturii).

TABELUL 1.3.

Geometrii ideale

Liganță / Geometrie ideală	Tetraedric: α_{LXL}=109,5°	Trigonal: α_{LXL}=120°	Diagonal: α_{LXL}=180°
patru		—	—
trei			—
doi			

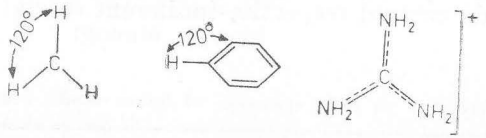
Datele experimentale[67] indică următoarele valori ale unghiurilor de valenţă la hidrurile elementelor din prima perioadă:

	CH_4	NH_3	OH_2
α_{HXH}:	109,47°	106,75°	104,46°

Geometria riguros tetraedrică, $\alpha = 109{,}47°$, este un caz extrem de rar, întîlnit numai la acele combinaţii în care atomul central are patru substituenţi identici:

CH_4; $CHal_4$; $(CH_3)_4N^+$

Geometria riguros trigonală, $\alpha = 120{,}0°$, se întîlneşte numai la derivaţi care au la atomul central (hibridizare sp^2) trei substituenţi identici şi la derivaţi aromatici.

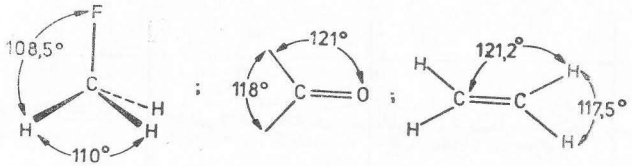


ion de carbeniu benzen ion de guanidiniu

Geometria digonală este mai puţin condiţionată de identitatea celor doi liganzi, unghiul de 180° fiind destul de frecvent întîlnit, ca de ex.:

$HC \equiv CH$	$H-C \equiv N$:	$H_2C = C = CH_2$
acetilenă	ac. cianhidric	alenă

Cazurile cu liganţa 4 şi 3 fiind pe departe cele mai numeroase, se poate afirma că în ansamblu „geometriile ideale" constituie mai degrabă o excepţie decît o regulă. Este suficient ca un singur ligand să fie diferit de ceilalţi pentru ca să apară devieri de la parametrii ideali. Cîteva exemple ilustrative în acest sens sînt date mai jos:



fluorometan formaldehidă etenă

[67] G. Herzberg, *Infra-red and Raman Spectra*, Van Nostrand, New York, 1945.

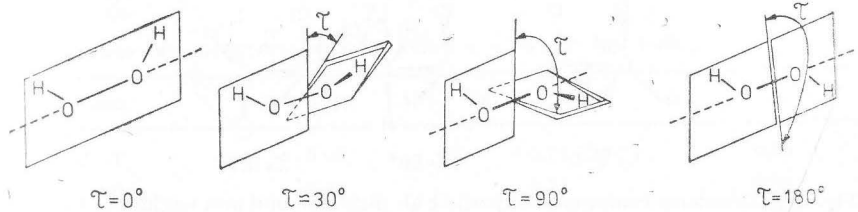


Fig. 1.8. Unghiuri de torsiune posibile în molecula H_2O_2 (axa de torsiune este axa O—O).

În lumina acestor fapte, este mult mai corect de a vorbi de orientări *aproximativ tetraedrice* sau *aproximativ trigonale*, valorile teoretice ale unghiurilor de valenţă observate fiind pe departe diferite de valorile medii observate. Cu toate acestea, în calcule teoretice stereochimice, se introduc valori cît mai apropiate, dacă nu chiar identice, cu valorile ideale; această aproximare îşi are justificarea în faptul arătat mai înainte că o deviere relativ mare a unghiului de valenţă produce o modificare relativ nesemnificativă a conţinutului energetic al moleculei.

Unghiul de torsiune (τ). Acest parametru caracterizează măsura în care două grupe sînt răsucite (torsionate) una faţă de alta, în jurul unei axe internucleare (axa de legătură simplă în cel mai frecvent caz).

În fig. 1.8 această situaţie este ilustrată într-un caz foarte simplu, cel al apei oxigenate. Se observă că este vorba de rotirea grupelor OH în raport cu axa O—O. Unghiul de torsiune τ este determinat de planurile celor două grupe OH, planuri care se intersectează pe legătura O—O.

Este important de remarcat faptul că rotirea nu este liberă, anumite poziţii fiind favorizate din punctul de vedere al conţinutului energetic ($\tau = 90°$ şi 270°), altele avînd valori maxime ale acestui conţinut de energie[68].

Pentru marea parte a combinaţiilor organice sînt deosebit de interesante problemele legate de torsionarea unor grupe cu doi sau trei atomi, respectiv liganzi, ataşaţi de atomul capăt de axă. Un exemplu în acest sens ar fi torsionarea grupelor clormetil din 1,2-dicloretan (fig. 1.9.).

Variaţia lui τ de la 0° la 360° comportă adoptarea unei infinităţi de geometrii, numite *conformaţii* (v. cap. 5). Valoarea unghiului de torsiune caracterizează precis diversele conformaţii.

[68] E. Hirota, J. Chem. Phys., *28*, 839 (1958).

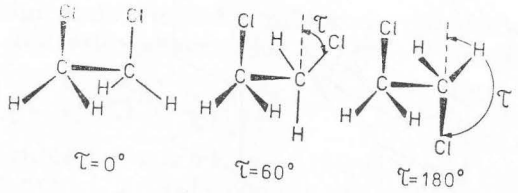
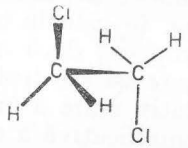


Fig. 1.9. Descrierea conformațiilor posibile ale dicloretanului prin unghiul de torsiune.

Cele trei tipuri de coordonate interne pot descrie destul de precis geometriile moleculare. Astfel, geometria 1,2-dicloretanului, redată mai jos, este determinată de următoarele coordonate:



$\tau = 180°$

$l_{C-C} = 0{,}154$ nm ; $\alpha_{HCCl} = 108{,}2°$

$l_{C-Cl} = 0{,}177$ nm ; $\alpha_{HCH} = 111{,}0°$

$l_{C-H} = 0{,}107$ nm ; $\alpha_{ClCC} = 114{,}0°$

Aspectele energetice corespunzătoare diverselor geometrii, transformările reversibile reciproce ale acestora vor fi discutate în secțiunea 1.5 și în cap. 5.

Coordonate carteziene sau polare-sferice. Definirea geometriilor moleculare în aceste tipuri de coordonate este utilizată în analize fizice (de ex. difracția de raze X) precum și în calcule mecanic-cuantice.

În esență, pozițiile spațiale ale atomilor pot fi riguros caracterizate prin coordonate carteziene (X, Y, Z) sau polarsferice (r, ϑ, φ), corespunzătoare punctelor (atomilor) ce determină edificiul molecular. Astfel, considerînd conformația etanului în care unghiul de torsiune τ are valoarea $\tau = 60°$ și fixînd sistemul de coordonate în centrul legăturii C—C (v. fig. 1.10), coordonatele carteziene vor avea următoarele valori:

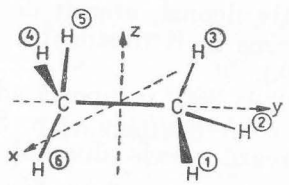


Fig. 1.10. Sistemul de coordonate în etanul cu $\tau = 60°$.

TABELUL 1.4.

Coordonatele carteziene* ale etanului avînd $\tau = 60°$ (v. fig. 1.10)

Atom	X	Y	Z
C—1	0,00	+0,77	0,00
C—2	0,00	−0,77	0,00
H—1	+1,04	+1,14	0,00
H—2	−0,52	+1,14	−0,89
H—3	−0,52	+1,14	+0,89
H—4	+0,52	−1,14	+0,89
H—5	−1,04	−1,14	0,00
H—6	+0,52	−1,14	−0,89

* Unitățile sînt date în Å.

Din valorile de mai sus se pot calcula coordonatele interne și vice-versa.

În fig. 1.11 este reprezentat un punct oarecare P în spațiu. Poziția acestui punct poate fi definită cu ajutorul coordonatelor carteziene, X, Y, Z, sau cu ajutorul coordonatelor polare (r, ϑ, φ), cunoscînd lungimea segmentului $\overline{OP} = r$ precum și unghiurile (ϑ, φ) pe care această dreaptă le face cu planurile YOZ și XOY.

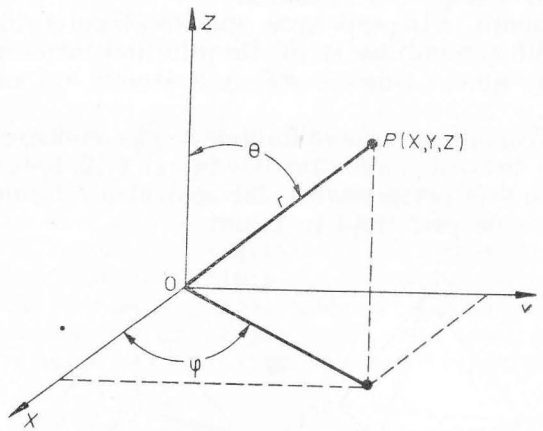


Fig. 1.11. Poziția unui punct P definită în spațiu prin coordonate carteziene și polare.

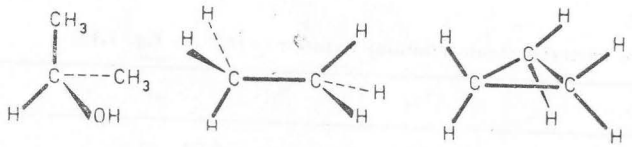


Fig. 1.12. Formule de perspectivă.

Coordonatele carteziene pot fi cu uşurinţă transformate în coordonate polare, folosindu-ne de relaţii trigonometrice simple:

$$X = r \sin \vartheta \cos \varphi \tag{1.10}$$

$$Y = r \sin \vartheta \sin \varphi \tag{1.11}$$

$$Z = r \cos \vartheta \tag{1.12}$$

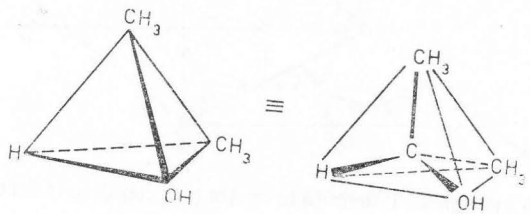
Formule de perspectivă. Pentru a reda într-un spaţiu bidimensional (foaia de hîrtie) imaginea tridimensională a edificiului molecular, stereochimia se foloseşte de mai multe reprezentări grafice bidimensionale. În aceste reprezentări sînt folosite mai multe artificii şi anume:

— Se consideră atomul sau atomii de referinţă în planul hîrtiei. Legăturile care unesc aceşti atomi (aflate de asemenea în planul hîrtiei) nu sînt evidenţiate într-un mod deosebit.

— Substituenţii acestor atomi care ies din planul hîrtiei, spre observator, sînt uniţi de atomul (atomii) central(i) prin linii îngroşate, sugerînd perspectiva acestora.

— Substituenţii îndreptaţi spre spatele planului hîrtiei pot fi uniţi de atomul (atomii) central(i) fie prin linii întrerupte, fie prin linii a căror grosime să descrească spre atomul cel mai depărtat din moleculă.

Asemenea formule se numesc formule perspectivice, cîteva exemple ilustrative de acest gen fiind redate în fig. 1.12. Este de remarcat faptul că formulele perspectivice sînt echivalente formulelor tetraedrice, folosite de preferinţă în trecut.



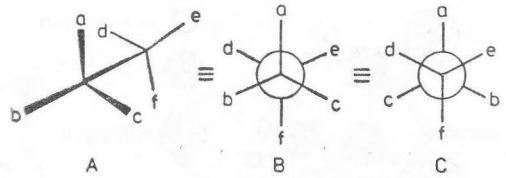


Fig. 1.13. Formule Newman.

Formule de proiecţie. În locul formulelor perspectivice discutate mai sus, aranjarea atomilor în spaţiul tridimensional poate fi redată şi cu ajutorul *formulelor bidimensionale de proiecţie.* Primele formule de acest gen au fost propuse de Emil Fischer. Aceste formule, fiind legate de un mod de desemnare al configuraţiei compuşilor organici, vor fi discutate într-un alt capitol (v. secţiunea 3.1).

Dintre formulele de proiecţie, cu aplicaţie largă în momentul de faţă, trebuie amintite formulele Newman[69]. Acestea redau foarte sugestiv aranjarea atomilor în spaţiul moleculei, în raport cu o axă de torsiune. Molecula care urmează a fi reprezentată (fig. 1.13. A) este privită în direcţia axei de torsiune. Această axă nu apare în formula perspectivică (fig. 1.13. B), fiind redusă la un punct. Substituenţii atomului privit (cel dinspre observator) vor fi orientaţi trigonal în jurul acestui punct. Atomul din spate este marcat cu un cerc, pe periferia căruia, la un unghi de 120° se găsesc substituenţii acestui atom. Spre deosebire de formulele de proiecţie ale lui Fischer (v. secţiunea 3.1), care nu pot fi rotite decît în planul hîrtiei, formulele Newman pot fi rotite şi în spaţiu. Evident, în acest caz, atomul din spate ia locul atomului din faţă (Fig. 1.13. *C*).

Modele mecanice. Formulele bidimensionale, perspectivice sau de proiecţie, oricît ar fi de corect executate, nu pot crea o imagine fidelă a moleculei considerate. Pentru aprecierea unor probleme stereochimice mai subtile sau a unor probleme de stereochimie dinamică este necesar să recurgem la modele mecanice. Aceste modele redau, pe cît posibil, arhitectura moleculară microscopică la o scară macroscopică, uşor de observat. Modelele utilizate în momentul de faţă reprezintă o transcriere mecanică, mai mult sau mai puţin grosieră, a imaginii pe care o avem în prezent cu privire la structura moleculelor.

[69] M. S. Newman, J. Chem. Educ. *32*, 344 (1955); v. şi citat[4] p. 23.

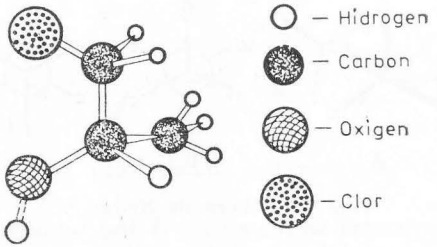


Fig. 1.14. Modelul mecanic al 1-clor-2-propanolului.

Pentru scopuri didactice sau ştiinţifice sînt folosite mai multe tipuri de modele mecanice:

a. modele de tip sfere-beţişoare. În acest model atomii sînt redaţi prin sfere avînd un număr de beţişoare dispuse într-un unghi corespunzător valenţei şi hibridizării atomului respectiv. Atomul de carbon, în aceste modele, este redat printr-o sferă de care sînt fixate patru beţişoare formînd între ele unghiuri de 109,47° (unghiul tetraedric); atomul de hidrogen este o sferă, avînd un singur beţişor sau orificiu pentru cuplarea cu alţi atomi; atomul de oxigen are numai două beţişoare etc. Modelele de acest tip descriu destul de fidel unghiurile de valenţă, sînt însă mai puţin fidele în redarea volumului atomilor şi a lungimilor de legătură. Ele sînt foarte potrivite pentru scopuri didactice, permiţînd dezvoltarea intuiţiei perspectivice a studentului. Nu sînt satisfăcătoare pentru studiul unor probleme de detaliu sau fineţe, putînd fi oricînd înlocuite, după o anumită experienţă, de formule bidimensionale. În fig. 1.14 este redat modelul 1-clor-2-propanolului.

b. modele de schelet. Aceste modele redau la scară unghiurile şi legăturile de valenţă. Ele sînt constituite din beţişoare, de lungime corespunzătoare unei *raze covalente*, sudate într-un punct (corespunzător atomului) la unghiul potrivit hibridizării atomului respectiv. Pot fi gata confecţionate anumite elemente de schelet, de ex. un nucleu benzenic, un inel ciclopropanic, o alchenă, o alenă etc. În fig. 1.15 sînt redate cîteva elemente ale acestor modele, numite modele Dreiding. Aceste elemente, după îmbinare, redau la scară elementele necesare descrierii moleculei, putînd fi folosite atît pentru scopuri didactice cît şi pentru studii stereochimice. Deşi prezintă numeroase avantaje faţă de modelele precedente, modelele Dreiding nu dau o imagine corectă a umplerii spaţiului molecular (interacţiunile dintre grupele sau atomii nelegaţi direct nu pot fi exact apreciate, v. şi cap. 5).

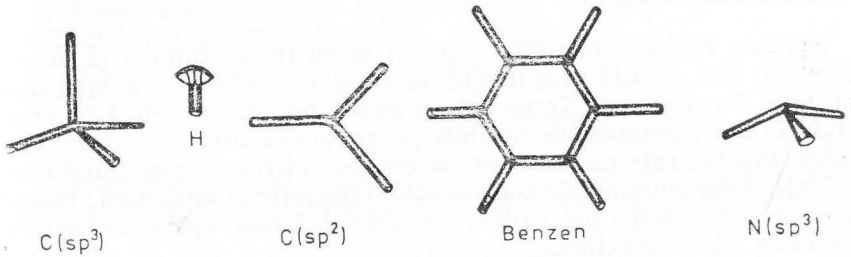


Fig. 1.15. Modele Dreiding.

c. *modele cu calotă.* Sînt construite din calote corespunzătoare fiecărui atom, pentru fiecare stare de valenţă în parte. Calotele se obţin prin retezarea unor segmenţi din sferele ale căror raze redau la scară razele van der Waals ale atomilor respectivi. Tăierea se face astfel încît distanţa de la centrul sferei pînă la acest plan să corespundă întocmai razei covalente. La împreunarea a două calote (prin îmbinarea elastică a celor două suprafeţe) se realizează o distanţă între centrul sferelor îmbinate egală cu distanţa internucleară (la scară). Redînd foarte exact aceste valori, modelele cu calotă (de tip Stuart-Briegleb sau de tip Coustauld) sînt foarte utile în studiul diverselor efecte de împiedicare sau interacţiuni sterice. Pentru scopuri didactice aceste modele sînt mai puţin potrivite, necesitînd un antrenament mai îndelungat în mînuirea şi observarea acestora.

În fig. 1.16 se redau comparativ modelele de schelet şi cu calotă ale unei molecule organice.

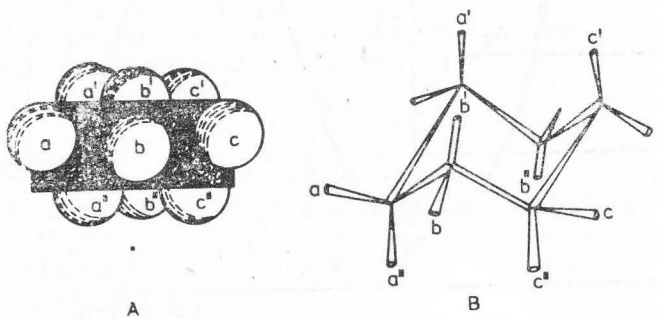


Fig. 1.16. Compararea modelelor cu calotă (A) şi modelelor Dreiding în cazul ciclohexanului (scaun).

1.5. Stereoizomeria

Speciile moleculare avînd aceeaşi constituţie chimică şi deosebindu-se una de alta prin modul de aranjare a atomilor în spaţiu se numesc *stereoizomeri*. Termenul de stereoizomerie se referă în principiu la toate geometriile posibile pentru o anumită constituţie chimică. Practic, interesează numai acele geometrii care corespund unor valori relativ minime ale conţinutului energetic al moleculei; numai asemenea geometrii pot exista, corespunzînd unor specii moleculare izolabile sau detectabile.

Cunoaşterea parametrilor termodinamici şi cinetici corespunzători interconversiilor dintre geometriile posibile permite o caracterizare riguroasă a stereoizomerilor precum şi a transformărilor lor reciproce.

1.5.1. Termodinamica şi cinetica stereoizomeriei

Să notăm prin A_1, A_2, A_3 etc. geometriile pe care le poate adopta o moleculă oarecare A. În fig. 1.17. sînt redate conţinuturile în entalpie liberă ($G°$), corespunzătoare acestor geometrii. Aşa cum

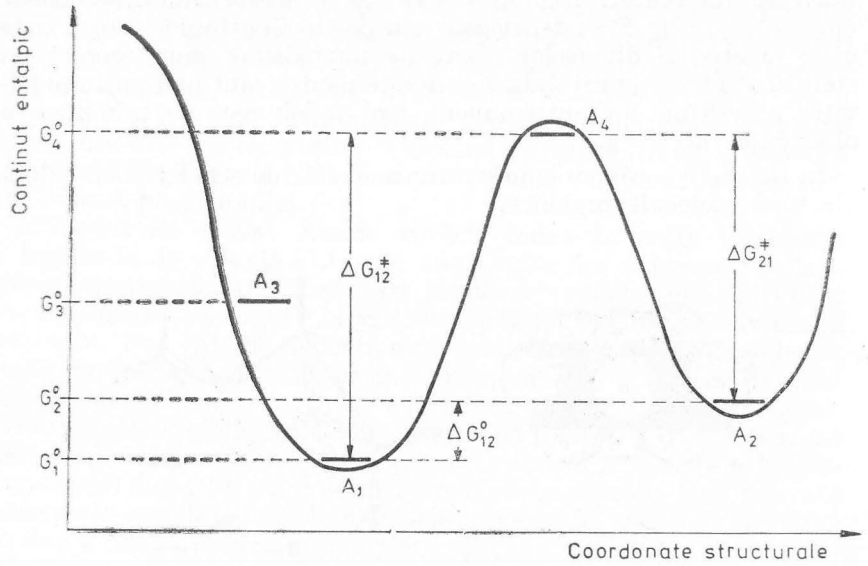


Fig. 1.17. Variaţia conţinutului entalpic a unei specii moleculare A funcţie de geometriile pe care aceasta le poate adopta ($A_1 - A_4$).

rezultă din figură, trecerea unui izomer în altul poate avea loc pe mai multe căi şi anume:

a. prin transformare directă, ca de ex.:

$$A_1 \rightleftharpoons A_3\,;\ A_1 \rightleftharpoons A_4\,;\ A_2 \rightleftharpoons A_4$$

şi

b. *prin transformare împiedicată*, în care trecerea dintr-o geometrie în alta comportă învingerea unei bariere de energie, de ex.:

$$A_1 \rightleftharpoons A_2\,;\quad A_3 \rightleftharpoons A_2.$$

Stabilitatea relativă şi procesul de interconversie al stereoizomerilor se caracterizează prin următoarele relaţii termodinamice.

Dacă cei doi stereoizomeri se pot transforma direct (cazul a), între aceştia se stabileşte un echilibru caracterizat prin constanta de echilibrum K, egală cu raportul celor două constante de viteză ale celor două procese, de ex.:

$$A_1 \underset{k_{31}}{\overset{k_{13}}{\rightleftharpoons}} A_3\,;\quad K_{13} = \frac{k_{13}}{k_{31}}\,. \tag{1.10}$$

Diferenţa de energie liberă este la rîndul ei corelată de constanta de echilibru, K, prin relaţiile (1.11):

$$G_3^0 - G_1^0 = \Delta G_{31}^0\,;\quad \ln K = -\frac{\Delta G_{31}^0}{RT}. \tag{1.11}$$

În tabelul 1.5 sînt redate cîteva valori orientative ale constantelor de echilibru, funcţie de diferenţa de entalpie liberă dintre cei doi stereoizomeri. Se poate remarca din acest tabel că la o diferenţă de entalpie liberă relativ mică (cca 2 kcal/mol), amestecul de echilibru va consta practic numai din stereoizomerul stabil.

Dacă izomerizarea implică trecerea unei bariere de potenţial, este valabilă binecunoscuta[70] relaţie a lui Eyring:

$$k = \frac{\mathbf{k}T}{h}\,e^{-\frac{\Delta G^{\ddagger}}{RT}} \tag{1.12}$$

în care: k — constanta de viteză a izomerizării, $\mathbf{k}$ — constanta lui Boltzmann ($1{,}38 \cdot 10^{-16}$ erg/mol·grad), h — constanta lui Planck ($6{,}62 \cdot 10^{-27}$ erg·sec), T — temperatura absolută, $\Delta G^{\ddagger}$ — energia liberă (entalpia liberă) de activare, R — constanta universală a gazelor (1,98 cal/mol·grad).

[70] M. v. de ex. A. A. Frost şi R. G. Pearson, *Kinetics and Mechanism*, J. Wiley, New York, Ed. a II-a, 1961

TABELUL 1.5.

Corelarea diferențelor de entalpie liberă cu constanta de echilibru K[a] și procentul de izomer stabil [b] într-o izomerizare unimoleculară

$\Delta G°$ (kcal/mol)	K	% izomer stabil
0,0	1,00	50,0
0,1	1,20	54,0
0,2	1,40	58,5
0,4	1,95	66,1
0,8	3,80	79,8
1,0	5,31	84,1
1,5	12,23	92,5
2,0	28,20	96,6
2,3	49,0	98,0
2,7	99,0	99,1
4,0	795,0	99,9
6,0	22400	99,99

Observații: [a] **Calculată din relația (1.11) la temperatura de 300° K.**
[b] **Calculat din relațiile:** $K = A/B$ **și** $A + B = 100$.

Viteza interconversiei va depinde de $\Delta G^{\ddagger}$, care reprezintă înălțimea barierei energetice care trebuie învinsă în proces. În exemplul din fig. 1.17, $\Delta G_{12}^{\ddagger}$ este înălțimea barierei pentru transformarea $A_1 \rightarrow A_2$, iar $\Delta G_{21}^{\ddagger}$ corespunde procesului opus, $A_2 \rightarrow A_1$.

Din punct de vedere cinetic, stereoizomerizările reprezintă cazuri relativ simple, fiind vorba de regulă de procese unimoleculare în ambele sensuri ale reacției. Asemenea procese pot fi caracterizate mai bine prin timpul de înjumătățire $t_{1/2}$ care reprezintă perioada de timp în care jumătate din cantitatea inițială de substanță s-a transformat în produs. Rezultă deci:

$$t_{1/2} = \frac{2{,}303}{k} \lg \frac{a}{a - a/2} = \frac{0{,}692}{k}. \qquad (1.13)$$

Tabelul 1.6 redă cîteva valori orientative ale constantelor de viteză și ale timpului de înjumătățire, funcție de diferența de entalpie liberă de activare*, la temperatura de 300 °K.

* Termenul de energie liberă este mai des folosit în lit. americană.

TABELUL 1.6.

Timpi de înjumătățire [a] și constante de viteză [b], funcție de entalpia liberă de activare a unor procese unimoleculare

$\Delta G^{\ddagger}$ (kcal/mol)	$k(s^{-1})$	$t_{1/2}(s)$
0,3	$3{,}65 \cdot 10^{12}$	$1{,}9 \cdot 10^{-13}$
0,6	$2{,}21 \cdot 10^{12}$	$3{,}1 \cdot 10^{-13}$
1,2	$8{,}15 \cdot 10^{11}$	$8{,}4 \cdot 10^{-13}$
2,0	$2{,}15 \cdot 10^{11}$	$3{,}2 \cdot 10^{-12}$
4,0	$7{,}71 \cdot 10^{9}$	$8{,}9 \cdot 10^{-11}$
6,0	$2{,}74 \cdot 10^{8}$	$2{,}5 \cdot 10^{-9}$
10,0	$3{,}51 \cdot 10^{5}$	$1{,}9 \cdot 10^{-6}$
15,0	$8{,}44 \cdot 10^{1}$	$8{,}2 \cdot 10^{-2}$
20,0	$2{,}02 \cdot 10^{-2}$	$3{,}4 \cdot 10^{1}$ (0,5 min.)
23,0	$1{,}37 \cdot 10^{-4}$	$5{,}0 \cdot 10^{3}$ (1,5 ore)
24,0	$2{,}58 \cdot 10^{-5}$	$2{,}7 \cdot 10^{4}$ (7,5 ore)
26,0	$7{,}52 \cdot 10^{-7}$	$9{,}0 \cdot 10^{5}$ (10 zile)

Observații: [a] **Calculat după relația (1.13).**
[b] **Calculat după (1.12).**

Tabelul 1.6 permite tragerea unor importante concluzii privind posibilitatea izolării sau identificării stereoizomerilor, admițînd că aceștia au stabilității termodinamice comparabile ($G_1^0 = G_2^0$).

— Condiția necesară pentru ca două specii stereoizomere să fie separabile[71] este ca bariera de energie între acestea ($\Delta G^{\ddagger}$) să fie de cel puțin 23 kcal/mol, la valori mai mici ale acestei bariere perioada de înjumătățire fiind mult prea mică pentru a permite, la temperatura camerii, o izolare a acestora. Interconversia ușoară a stereoizomerilor unul în altul la bariere energetice mai mici este confirmată de numeroase date experimentale[72].

— Două specii stereoizomere, despărțite între ele printr-o barieră de energie mult mai mică decît 23 kcal/mol pot fi identificate cu ajutorul aparaturii fizice moderne, în caz că scara de timp a aparatului nu este mai mare decît timpul de înjumătățire. Astfel, dacă cele două specii pot fi identificate după spectrele de absorbție în IR[7,62,67], ținînd seama de faptul că tranzițiile de vibrație-rotație sînt practic instantanee (10^{12}—10^{13} s^{-1}), rezultă din tabelul 1.6 că se pot identifica practic orice forme geometric diferite, despărțite printr-o barieră de energie, oricît de mică ar fi aceasta. Dimpotrivă, în cazul folosirii unei tehnici RMN, dat fiind scara

[71] G. Ostrogovich și F. Kerek, Studii și Cerc. Chim., *16*, 926 (1968)
[72] H. Kessler, Angew. Chem. Intern. Edit. English, *9*, 219 (1970)

de timp a proceselor magnetice care au loc[73], nu se pot observa decît acele reacţii care au un timp de înjumătăţire de 10^{-2}—10^{-} s, corespunzînd la o barieră de energie de cca 10—15 kcal/mol.

Dacă vitezele de stabilire a echilibrului sînt foarte mari, amestecul de echilibru se va comporta în reacţii chimice ca o specie unitară, reacţionînd în forma cea mai reactivă, chiar dacă această specie apare în amestecul de echilibru în proporţie foarte mică. Constanta de echilibru între aceste specii va influenţa însă constanta de viteză. Sînt posibile următoarele cazuri:

a. Cei doi stereoizomeri, A şi B, reacţionează cu viteze comparabile între ele. Constanta de viteză observată, k_{obs}, va depinde de constanta de echilibru K precum şi de constantele de viteză, k_A şi k_B, corespunzătoare celor doi izomeri:

$$k_{obs} = \frac{k_A K + k_B}{K + 1}. \qquad (1.14)$$

Dacă există metode ce permit aprecierea celor două constante de viteză, k_A şi k_B, atunci măsurîndu-se constanta de viteză globală, se poate determina cu ajutorul relaţiei (1.14) constanta de echilibru (v. cap. 5 pentru exemple).

b. Dacă numai unul din stereoizomeri este reactiv, de ex. A, celălalt din diverse motive, de obicei geometrice, nereacţionînd în condiţiile de lucru, reactivitatea observată va depinde de proporţia stereoizomerului în amestec şi de constanta k_r a formei reactive:

$$k_{obs} = \frac{K}{K + 1} k_r. \qquad (1.15)$$

Relaţia (1.15) arată că dacă izomerul reactiv predomină în amestecul de reacţie (K mare), constanta de viteză observată nu va depinde de constanta de echilibru, metoda chimică neputînd servi în acest caz la stabilirea compoziţiei amestecului de echilibru. Dacă însă forma reactivă apare în amestec în cantităţi mici ($K \ll 1$), reactivitatea observată poate depinde apreciabil de constanta de echilibru[74, 75].

[73] L. M. Jackman şi S. Sternhell, *Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, Ed. II-a, Pergamon Press, Oxford 1969, p. 56

[74] G. Binsch, în *Topics in Stereochemistry*, Ed. E. Eliel şi N. Allinger, Interscience, New York, vol. 3, 1968, pp. 97—192

[75] M. Voicu şi F. Badea, Revue Roum. Chim., *17*, 1551 (1972)

Metoda chimică de determinare a amestecului de echilibru nu dă întotdeauna rezultate concordante cu metodele fizice. Neconcordanţa menţionată poate fi uşor explicată, ţinîndu-se seama de următoarea schemă care stă la baza deducerii relaţiei (1.15):

$$B \underset{k_{-1}}{\overset{k_1, K}{\rightleftharpoons}} A \xrightarrow{k_r} \text{Produşi}.$$

Ţinînd seama de notaţiile făcute în această schemă, relaţia (1.15) mai poate fi scrisă sub forma:

$$k_{obs} = \frac{k_1 k_r}{k_{-1} + k_1} = \frac{k_1}{k_1/k_r + k_{-1}/k_r}, \qquad (1.16)$$

care arată că posibilitatea aplicării metodei cinetice în determinarea lui K depinde de vitezele relative (în raport cu viteza reacţiei chimice măsurate) a interconvertirii celor doi stereoizomeri, k_1/k_r şi k_{-1}/k_r. Dacă k_r este foarte diferit ca ordin de mărime de k_1 şi k_{-1}, numitorul în relaţia (1.16) poate să tindă fie către 0 fie către ∞, astfel că k_{obs} nu va ilustra exact diferenţele care există între k_1 şi k_{-1}. Cu alte cuvinte, reacţia chimică care stă la baza determinării trebuie să aibă o scară de timp (k_r) care să se încadreze în scara de timp a procesului de echilibrare (k_1 şi k_{-1}). O condiţie similară se impune şi metodelor fizice de determinare a valorii K. Alte dezacorduri între metoda cinetică şi metodele fizice mai pot rezulta şi dintr-o apreciere incorectă a lui k_A şi k_B (relaţia 1.14) sau k_r (relaţia 1.15).

Importanţa concordanţei scării de timp în determinările constantei de echilibrare a stereoizomerilor este oarecum analoagă cu fotografierea unui pendul în mişcare; dacă timpul de expunere al aparatului de fotografiat este suficient de mic în raport cu viteza de mişcare a pendulului, va fi posibilă obţinerea mai multor imagini corespunzătoare diverselor poziţii ale acestuia. La viteze mult prea mari de mişcare a pendulului, în raport cu timpul de expunere, va rezulta o singură imagine mişcată[7] pe întregul domeniu de pendulare.

Domeniul de aplicabilitate a acelor metode dependente de timpul de înjumătăţire a interconversiei stereoizomerilor (metode fizice, de ex. rezonanţa magnetică nucleară, metode cinetice, pentru viteze prea mari sau prea mici la temperatura camerii) poate fi foarte mult lărgit prin varierea temperaturii de lucru. Tabelul 1.7 arată variaţia timpului de înjumătăţire, funcţie de entalpia liberă de activare ($\Delta G^{\neq}$) şi de temperatura de lucru, pe un interval de 300°.

TABELUL 1.7.

Valoarea timpului de înjumătățire ($t_{1/2}$) la diverse temperaturi, funcție de entalpia liberă de activare [a]

$\Delta G^{\ddagger}$ (kcal/mol)	$t_{1/2}$(s)			
	−150 °C	−50 °C	+50 °C	+150 °C,
1,0	$1{,}66 \cdot 10^{-11}$	$1{,}43 \cdot 10^{-12}$	$4{,}90 \cdot 10^{-13}$	$2{,}58 \cdot 10^{-13}$
3,0	$5{,}83 \cdot 10^{-7}$	$1{,}30 \cdot 10^{-10}$	$1{,}11 \cdot 10^{-11}$	$2{,}82 \cdot 10^{-12}$
5,0	$2{,}09 \cdot 10^{-4}$	$1{,}19 \cdot 10^{-8}$	$2{,}49 \cdot 10^{-10}$	$3{,}02 \cdot 10^{-11}$
10,0	$2{,}05 \cdot 10^{5}$	$9{,}53 \cdot 10^{-4}$	$6{,}07 \cdot 10^{-7}$	$1{,}15 \cdot 10^{-8}$
15,0	$1{,}24 \cdot 10^{14}$	$7{,}60 \cdot 10^{1}$	$1{,}47 \cdot 10^{-3}$	$4{,}42 \cdot 10^{-6}$
20,0	$\sim 10^{21}$	$6{,}08 \cdot 10^{6}$	$3{,}56 \cdot 10^{0}$	$1{,}69 \cdot 10^{-3}$
25,0	$\sim 10^{28}$	$4{,}83 \cdot 10^{11}$	$8{,}63 \cdot 10^{1}$	$6{,}48 \cdot 10^{-1}$

Observații: [a] **Calculat conform relațiilor (1.12) și (1.13).**

Tabelul 1.7 arată că prin scăderea temperaturilor por fi observate prin metode dependente de scara de timp a măsurătorilor chiar și acele reacții foarte rapide, care au $\Delta G^{\ddagger} \sim 4-5$ kcal/mol; pentru diferențe de entalpie liberă mici ($\Delta G^{\ddagger} \sim 1$ kcal/mol), tehnica IR rămîne singura metodă capabilă de a discerne diversele geometrii posibile. Pentru reacții foarte lente, ridicarea temperaturii poate micșora timpul de înjumătățire la valori rezonabile pentru efectuarea unor măsurători.

Din cele arătate pînă acum se vede că alegerea condițiilor de lucru în care se pot face determinările experimentale implică cunoașterea parametrilor termodinamici (K, $\Delta G°$) sau cinetici (k, $t_{1/2}$, $\Delta G^{\ddagger}$). Chiar și simpla aproximare a acestor valori poate reduce simțitor efortul determinărilor. În capitolele următoare se vor indica metode de apreciere a acestor valori.

Ca orice reacție chimică, interconversia stereoizomerilor nu este influențată numai de temperatura de lucru. Factorii interni (structurali) precum și factorii externi (mediu de reacție, dizolvant, catalizatori etc.) pot influența apreciabil poziția echilibrului. Rolul pe care îl joacă acești factori depinde însă de mecanismul intim al interconversiei și va fi analizat în ultimele capitole ale acestei cărți. Ceea ce putem afirma pentru momentul de față este că:

— vor fi izolabili numai acei stereoizomeri pentru care $\Delta G^{\ddagger} = 20-23$ kcal/mol,

— vor fi decelabili prin diverse metode, fără a fi izolabili, acei stereoizomeri pentru care $\Delta G^{\ddagger} \leqslant 20-23$ kcal/mol. În acest caz, așa cum a rezultat din cele arătate, nu se poate fixa o limită inferioară. Este însă mai mult ca sigur că o anumită barieră de energie,

care să despartă cele două geometrii, fie și de ordinul unor fracțiuni de kcal/mol, este necesară chiar și pentru acele metode care sînt practic independente de scara de timp a transformării.

1.5.2. Configurație-conformație

Cu toate că termenii de configurație și conformație sînt cei mai des folosiți în limbajul stereochimic, în momentul de față nu există definiții riguroase și unanim acceptate ale acestor noțiuni[76,77].

După Eliel*, prin *configurație* se înțelege aranjarea în spațiu a atomilor sau grupelor în jurul unei părți disimetrice sau rigide a moleculei, în cazul cel mai simplu în jurul unui atom de carbon asimetric. Termenul de configurație, cu un înțeles foarte apropiat de cel de mai sus, a fost folosit de multă vreme**, cercetătorii vechi punînd însă accentul în definițiile propuse asupra modului de aranjare a atomilor în spațiul molecular. Recunoașterea faptului că pentru o moleculă, conținînd cel puțin doi atomi de carbon, sînt posibile mai multe aranjări ale atomilor în spațiu, care se deduc una din alta prin simple rotații în jurul legăturilor din moleculă, l-a determinat pe Haworth[78] să propună termenul de *conformație*, pe lîngă termenul de configurație deja existent. Două conformații diferite (sau doi *conformeri* diferiți) se vor deosebi prin unghiul de torsiune τ și vor putea fi deduse una din alta prin simple rotații în jurul legăturilor carbon-carbon. Două configurații diferite vor diferi una de alta prin orientările relative ale substituenților în jurul unui centru, axă sau plan (v. secțiunea 3.3.1) și vor putea fi deduse una din alta prin schimbarea formală a două legături. Deși modul în care poate fi realizată această schimbare poate să nu implice ruperea de legături covalente (v. secțiunea 6.2.1), formal, interconversia presupune ruperea și refacerea prin interschimbare a două legături covalente. Aceasta constituie principala diferențiere între noțiunea de conformație și configurație. Pentru a ilustra mai bine această diferență, în fig. 1.18 sînt arătate configurațiile și conformațiile posibile ale 2-butanolului. Se observă că interschim-

[76] IUPAC *Tentative Rules of Organic Chemistry*. E. *Fundamental Stereochemistry*, J. Org. Chem. *35*, 2849 (1970)

[77] G. Ostrogóvich și F. Kerek, în curs de publicare

* v. citat [4] p. 87.

** Wittig (v. citat [3] p. 2) definește configurația (germ. = *Konfiguration*) ca fiind construcția modelelor spațiale care redă grupările (aranjările) spațiale ale unei combinații.

[78] W. N. Haworth, *The Constitution of Sugars*, Arnold, London, 1929.

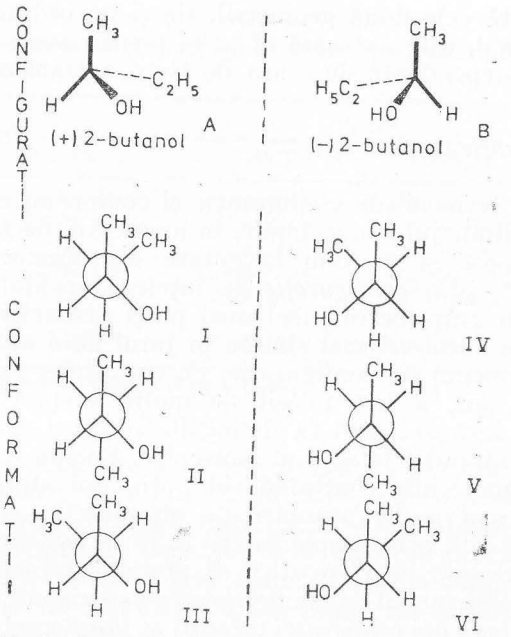


Fig. 1.18. Configurații și conformații în cazul 2-butanolului.

barea substituenților de la atomul de carbon asimetric duce numai la două posibilități, corespunzătoare la două configurații diferite. Pentru fiecare configurație sînt posibile mai multe aranjări, din care s-au considerat cîte 3, deduse una din alta prin simple rotații; oricare aranjare dintr-o grupă de configurație va corespunde unei aranjări posibile din cealaltă grupă prin schimbarea locului a doi substituenți.

Se poate de asemenea vedea din figură că pentru a defini configurația atomului de carbon C_2 din molecula butanolului optic activ (formulele A și B din fig. 1.18), este suficient să cunoaștem valorile l și α corespunzătoare coordonatelor interne ale moleculei, în care C_2 este considerat centrul rigid din moleculă. Deci, prin configurație înțelegem descrierea orînduirii spațiale a atomilor sau grupelor în raport cu un centru rigid al moleculei, prin valori ale lungimilor de legătură (l) și unghiurilor de valență (α). Pentru descrierea conformațiilor 2-butanolului (formulele I—VI) în același sistem de coordonate interne, pe lîngă l și α mai trebuie cunoscut și unghiul de torsiune τ în raport cu axa $C_2 - C_3$ care include

centrul rigid C_2 al moleculei. *Prin conformații vom înțelege deci caracterizarea orînduirii spațiale a grupelor de atomi în raport cu unghiul de torsiune* τ. Rezultă deci că în timp ce descrierea configurativă a unui centru face abstracție de aspectele conformaționale ale moleculei, în descrierea conformațională sînt incluse implicit și datele configurative privitoare la grupele examinate.

Marea parte a neînțelegerilor și confuziilor existente în definirea riguroasă a noțiunilor de configurație și conformație își are originea în neglijarea faptului că ambii termeni se referă la un mod de descriere a structurii spațiale a moleculei, diferența între aceștia constînd numai în numărul de coordonate și elemente rigide folosite în caracterizarea edificiului molecular. Orice încercare de a delimita configurația sau conformația unei molecule prin parametri termodinamici, cinetici sau de alt ordin este sortită a crea confuzii.

Astfel, unii autori[79,80] susțin că stereoizomerii stabili corespund izomerilor configurationali iar cei instabili—conformerilor. Așa cum s-a arătat mai înainte (v. p. 44), considerațiile termodinamice nu permit o delimitare precisă între stabil și instabil. Mai mult, această precizare poate da naștere la confuzii. Referindu-ne din nou la fig. 1.18, din considerente care vor fi tratate mai tîrziu, speciile II și V ar trebui să fie termodinamic mult mai stabile decît celelalte patru. Ar urma deci ca II și V să reprezinte configurații, în timp ce I, III, IV și VI—conformații. În realitate, II reprezintă una din conformațiile posibile ale configurației A, tot așa cum V reprezintă una din conformațiile posibile ale configurației B; I și IV, de ex., reprezintă două conformații, dar care se găsesc una față de alta ca obiectul față de imaginea sa în oglindă.

După o altă concepție[81,82], se consideră că interconvertirea configurativă a stereoizomerilor implică cel puțin ruperea unei legături chimice, în timp ce interconvertirea conformerilor implică o simplă rotație a legăturilor. Și această concepție poate produce confuzii. Deși ea este adevărată pentru mulți compuși ai carbonului tetracovalent, ea își pierde valabilitatea în cazul azotului, fosforului și sulfatului. Formele enantiomere ale acestor derivați se pot interconverti (pot suferi interconversii configurative) prin simpla răsucire a legăturilor atomului central. Procesul respectiv este întîlnit

[79] J. D. Roberts și M. Caserio, *Basic Principles of Organic Chemistry*, Benjamin, New York, 1965, p. 159.
[80] v. cit. cap. 6.
[81] W. Klyne, *Progress in Stereochemistry*, Academic Press, New York, 1954 cap. 2
[82] * * *, Nachr. Chem. Techn., *11*, 1636 (1969)

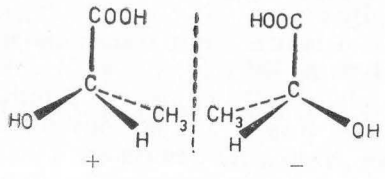
și în racemizarea unor derivați ai carbonului decurgînd prin intermediari carbanionici, fenomen ce reprezintă tot o interconversie configurativă. Asemenea procese, neimplicînd ruperea unei legături chimice în etapa interconversiei configurației (precizarea este necesară pentru a include și carbanionii), fenomenul ar urma să fie privit ca schimbare de conformație! Un fapt în plus care poate mări confuzia este că aceste transformări se produc uneori atît de rapid încît nu permit izolarea celor două forme diferite, așa cum se întîmplă de obicei la conformeri.

Nici fixarea unei limite a barierei de energii potențiale în interconvertirea stereoizomerilor (v. secțiunea 1.5.1) nu poate servi în desemnarea unei configurații sau conformații. Această barieră, depinzînd de mecanismul prin care are loc interconversia, poate să depășească 23 kcal/mol (permițînd deci izolarea stereoizomerilor) în anumiți solvenți sau poate fi mult inferioară acestei valori în alte tipuri de solvenți. Ar urma să definim configurația și conformația funcție de mediu și nu de geometria moleculei considerate!

Importanța conceptelor privind configurația și conformația moleculelor pentru studiul stereochimiei nu ne permite să epuizăm problemele legate de acești doi termeni în acest capitol introductiv. Diverse alte aspecte legate de nomenclatură, geometrie, aspecte termodinamice și cinetice, precum și de tehnică experimentală în recunoașterea formelor de stereoizomerie vor fi tratate în capitolele următoare. Pentru moment este important de reținut că cei doi termeni se referă la două modalități diferite de descriere a geometriei moleculei, funcție de coordonatele interne ale acesteia.

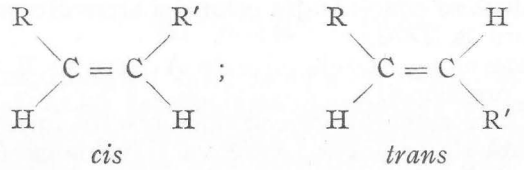
1.5.3. Enantiomerie. Diastereomerie

Criteriul de distingere între aceste două categorii de stereoizomeri este mult mai precis decît cel considerat în secțiunea precedentă. Speciile stereoizomere care se află între ele în relația de obiect față de imaginea sa nesuperpozabilă din oglindă se numesc enantiomeri. Sînt enantiomere de exemplu cele două configurații posibile ale acidului lactic:



Proprietățile enantiomerilor vor fi discutate pe larg în cap. 4. Trebuie pentru moment subliniat faptul că cele două specii enantiomere *se caracterizează prin valori identice ale distanțelor interatomice dintre atomii nelegați direct între ei.*

Toate celelalte cazuri de stereoizomerie se caracterizează prin existența unor deosebiri în privința distanțelor interatomice proprii izomerilor. Acest tip de izomerie se numește *diastereoizomerie* sau *izomerie de distanță.* Un exemplu pentru relația de diastereomerie îl constituie *cis-* și *trans*-etenele. Acestea nu sînt forme enantiomere, negăsindu-se în relația de obiect și imagine în oglindă. În schimb, distanțele H—H și R—R′ sînt mai mici în izomerul *cis* decît în izomerul *trans:*



Izomeria de distanță nu este limitată la legături rigide de tipul celor din alchene sau cicloalcani (izomerie *cis — trans*). Aceasta poate fi întîlnită și la derivați simpli, permițînd rotația liberă. Astfel, de exemplu, distanțele dintre cele trei perechi de substituenți la cei doi atomi înglobînd axa de torsiune a moleculei de 2,3-dibrombutan sînt diferite într-o serie de conformeri (A) față de distanțele corespunzătoare din altă serie (B). Oricare ar fi unghiul de torsiune τ. Formele A și B vor corespunde deci unor diastereoizomeri. Aspecte legate de izomeria de distanță vor fi discutate în cap. 5.

*
* *

Cele trei criterii de clasificare a speciilor stereoizomere permit laolaltă o caracterizare foarte explicită a diverselor relații de stereoizomerie. Astfel, speciile notate cu I și IV în fig. 1.18 sînt *enantiomeri conformativ neizolabili,* alchenele *cis* și *trans* sînt *diastereoizomeri configurativ izolabili,* perechile A și B din cazul 2,3- dibrombutanului *diastereoizomeri conformativ neizolabili* etc.

Noțiunile și principiile enunțate sumar în acest capitol urmează a fi dezvoltate în capitolele următoare.

1.6. Probleme

1. Considerînd modelul atomului de carbon piramidal cu baza un pătrat (v. p. 19), deduceţi cîţi stereoizomeri ar fi posibili în cazul unui metan disubstituit, CH_2XY, şi a unui metan trisubstituit, CHXYZ. Arătaţi ce concluzie se poate trage din analiza făcută.

2. Doi stereoizomeri A şi B diferă în entalpia liberă (la 27 °C) prin 3 kcal/mol, A fiind izomerul stabil. Trecerea lui A în B, la aceeaşi temperatură, necesită o entalpie liberă de activare de 10 kcal/mol. Se cere:

a. Să se traseze o diagramă de energie pentru interconversia celor doi stereoizomeri, la temperatura indicată.

b. Să se calculeze concentraţia celor doi stereoizomeri în amestecul de echilibru la 27 °C.

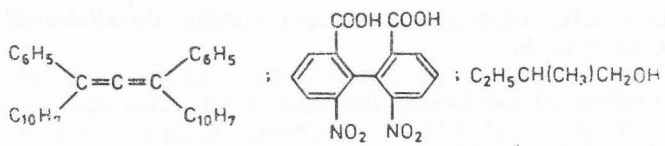
c. Să se determine vitezele cu care A trece în B şi B trece în A din datele problemei.

d. Dacă B este singurul stereoizomer reactiv într-o reacţie chimică (constantă de viteză k_B) care va fi valoarea constantei de viteză observate?

e. Admiţînd că în interconvertirea celor doi izomeri, $\Delta G°$ este practic constantă cu temperatura, la ce temperatură ar putea fi observat echilibrul între A şi B prin tehnica RMN?

f. Arătaţi în ce cazuri se poate considera $\Delta G°$ practic independentă de temperatură.

3. Următorii derivaţi (A—C) pot exista în două forme enantiomere diferite:



B C

Se cere:

a. Ţinînd seama de tipurile de legături în compuşii A—C, de convenţiile în redarea formulelor perspectivice, să se formuleze pentru fiecare derivat perechile de enantiomeri aflaţi în relaţia de obiect faţă de imaginea sa în oglindă.

b. Să se arate în fiecare caz care trebuie să fie elementul fix din moleculă în desemnarea configuraţiei celor trei compuşi.

c. Să se arate în care cazuri desemnarea unghiului de torsiune este importantă atît pentru definirea configuraţiei cît şi pentru definirea conformaţiei respective. Ce concluzii se pot trage de aici?

4. În echilibrarea metilciclopentanului cu ciclohexan la temperatura camerii, $K = 3$. Echilibrarea metilciclohexanului cu dimetilciclopentanii, în condiţii similare, dă 97% metilciclohexan. Se cere:

a. Ţinînd seama de stereoizomeria şi izomeria de poziţie a dimetilciclopentanilor, în absenţa altor efecte, să se explice această diferenţă.

b. Să se scrie mecanisme plauzibile pentru echilibrările menţionate.

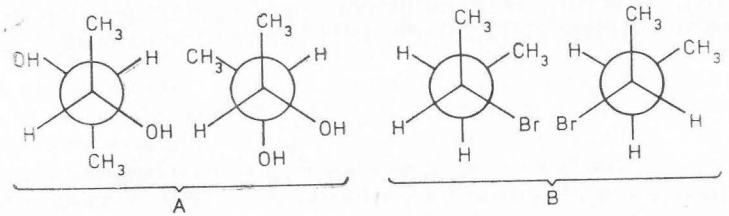
Indicaţie: Se va considera că în relaţia:

$$\Delta G° = \Delta H° - T\Delta S°$$

variază numai termenul $\Delta S°$, funcţie de natura substratului. Se va admite că acest termen este determinat numai de factorul statistic în generarea produsului celui mai stabil din produşii mai puţin stabili decît acesta.

5. Arătaţi dacă racemizarea compusului B din problema 3 implică o transformare configurativă sau o transformare conformaţională? Ce concluzie trageţi?

6. Caracterizaţi următoarele perechi de stereoizomeri:



A B

CAPITOLUL 2

Simetria compuşilor organici

2.1. Introducere

Din punctul de vedere al stereochimiei sîntem interesaţi să clasificăm compuşii chimici după un criteriu care să facă abstracţie de valorile numerice ale parametrilor moleculari, dar care să ţină seama de aranjarea acestora în spaţiul tridimensional. Un asemenea criteriu trebuie să fie un criteriu topologic. Într-adevăr, dacă privim edificiile moleculare drept o colecţie de puncte (atomi), unite între ele prin linii (legături chimice), acestea vor determina întotdeauna o anumită structură geometrică, care va putea fi analizată şi clasificată exact din punct de vedere matematic. Chiar pentru un ochi neexperimentat, unele structuri chimice, cum ar fi cele din fig. 2.1, sugerează fără dificultate figuri geometrice regulate.

Astfel, structura benzenului corespunde unui hexagon regulat, prismanul[1] (tetraciclo[2,2,0,$0^{2,6}$, $0^{3,5}$] hexanul) sugerează o prismă

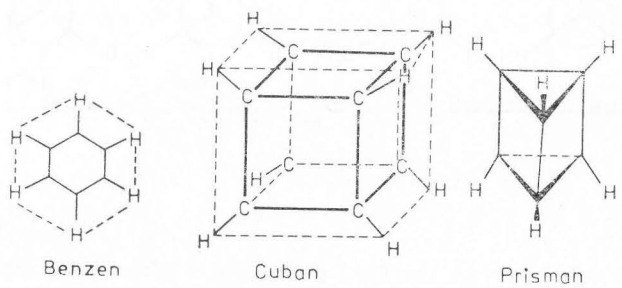


Fig. 2.1. Molecule organice prezentînd structuri geometrice regulate.

[1] W. E. Wilzbach şi L. Kaplan, J. Amer. Chem. Soc., *87*, 4004 (1965); D. M. Lemal şi J. P. Lockensgard, J. Amer. Chem. Soc., *88*, 5934 (1966).

regulată, iar cubanul[2] (pentaciclo [4,2,0,$0^{2,5}$, $0^{3,8}$,$0^{4,7}$] octanul) un cub, ale cărui laturi sînt determinate fie de legăturile carbon-carbon, fie de periferia atomilor de hidrogen nelegaţi direct între ei. Desigur, asemenea compuşi, avînd forme geometrice regulate, sînt foarte puţini la număr, mulţi dintre aceştia reprezentînd numai curiozităţi pe care imaginaţia şi ingeniozitatea chimiştilor organicieni încearcă să le realizeze prin sinteză[3].

Mult mai greu de imaginat pentru un neiniţiat este faptul că o anumită structură geometrică poate fi sugerată de atomii periferici ai moleculei, ce nu sînt direct legaţi unul de altul. Exemplul cel mai simplu este atomul de carbon tetracovalent (v. fig. 1.4) din metan, în care cei patru substituenţi identici desemnează colţurile unui tetraedru regulat. Dacă această dificultate a fost învinsă, nu va fi greu de observat că metanul, tetraclorura de carbon, tetraedranul sau tetracarbonil nichelul sînt înrudiţi geometric, trebuind să facă parte din aceeaşi clasă geometrică, deşi natura şi numărul atomilor din moleculă este atît de diferită. Proprietatea geometrică comună a acestor molecule este simetria lor. Despre aceste probleme şi altele înrudite va fi vorba în capitolul de faţă.

2.2. Simetrie. Elemente de simetrie

Simetria este proprietatea geometrică care conferă corpurilor o regularitate şi o armonie a formelor. Această proprietate este universal răspîndită în lumea materială care ne înconjoară. Pămîntul, ca şi alte corpuri cosmice, făcînd abstracţie de unele mici neregularităţi ale suprafeţei, poate fi asemănat cu o sferă, un corp geometric cu simetrie perfectă. Corpul celor mai multe vieţuitoare de pe pămînt este simetric în raport cu un plan median. Nu este deci de mirare că simetria şi-a imprimat pecetea şi asupra gîndirii noastre tehnice şi artistice*. Luînd exemplu din natura înconjurătoare, omul a creat obiecte care să îmbine funcţionalitatea acestora cu aspectul plăcut pe care îl dau ochiului. În crearea acestui aspect simetria joacă principalul rol.

[2] P. E. Eaton şi J. W. Cole, jr., J. Amer. Chem. Soc., *86*, 3157 (1964); E. B. Fleischer, J. Amer. Chem. Soc., *86*, 3889 (1964).

[3] v. de ex. problema *tetraedranului* (triciclo[1,1,0,$0^{3,4}$]butan): N. C. Baird şi M. J. S. Dewar, J. Amer. Chem. Soc., *89*, 3966 (1967); R. J. Buenker şi S. D. Peyerimhoff, J. Amer. Chem. Soc., *91*, 4242 (1969); L. B. Rodewald şi H.-ki Lee, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 623 (1973).

* Recunoaşterea simetriei lumii materiale înconjurătoare a fost desigur primul pas în crearea geometriei primitive.

Simetria poate fi exact definită din punct de vedere geometric. Un corp se consideră a fi simetric dacă pentru fiecare punct material al acestuia există cel puțin un al doilea punct, care nu poate fi diferențiat de primul punct după ce se efectuează unele operații (reale sau imaginare) de rotație sau reflecție în raport cu unele elemente geometrice ale corpului. Aceste elemente fixe se numesc *elemente de simetrie,* iar operațiile executate în raport cu aceste elemente, pentru a obține orientări (numite *reprezentări*) indistinctibile vizual față de primele, se numesc *operații de simetrie.* Închizînd ochii în timp ce se execută o operație de simetrie, observatorul nu va sesiza nici o modificare a corpului examinat. Elementele de simetrie pot fi un punct (numit centru de inversie, *i*), o axă (axă de rotație, *C*) sau un plan (plan de reflecție, σ). Acestor elemente de simetrie le pot corespunde mai multe operații de simetrie, care vor fi analizate în secțiunea următoare. Pentru moment vom arăta numai că elementele de simetrie pot constitui un criteriu de clasificare geometric a multor corpuri sau molecule chimice.

Să considerăm de pildă un triunghi ABC, avînd laturile *a, b* și *c* (fig. 2.2). Dacă prin centrul său de greutate vom trece o axă *C* perpendiculară pe planul triunghiului și prin rotirea figurii în jurul acestei axe cu un unghi de 120° vom obține o reprezentare echivalentă a acestuia, rezultă:

$$\alpha = \beta = \gamma \tag{1}$$

și

$$a = b = c. \tag{2}$$

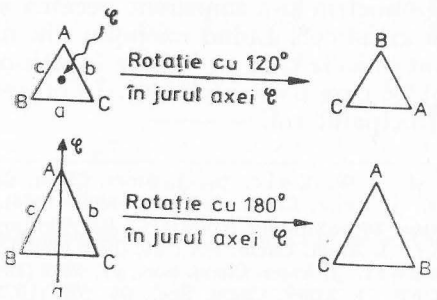


Fig. 2.2. Axe de rotații posibile într-un triunghi echilateral și isoscel.

Prezența acestei axe caracterizează astfel triunghiul echilateral*. Dacă însă pentru a obține o reprezentare echivalentă a triunghiului ABC trebuie să rotim figura cu 180° în jurul unei axe din planul triunghiului, care trece prin A și bisectează latura BC, rezultă:

$$\beta = \gamma \tag{3}$$

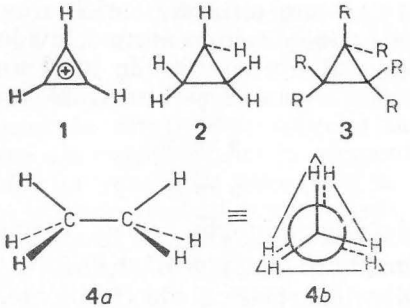
$$b = c, \tag{4}$$

ceea ce corespunde unui triunghi isoscel. Elementele de simetrie ale celor două triunghiuri pot constitui criterii de definire a geometriei acestora și prin urmare și de clasificare.

Așa cum s-a arătat în primul capitol, moleculele constituie corpuri geometrice, în care atomii pot fi considerați punctele materiale ale acestor corpuri. Să considerăm, pentru exemplu, compușii **1 — 4.** Ionul de ciclopropenil, **1,** este o moleculă în care toate legăturile între atomi de același tip sînt egale între ele și toate legăturile, indiferent de natura lor, se găsesc în același plan[4]. Legăturile carbon-carbon sau atomii de hidrogen periferici vor determina astfel un triunghi echilateral. Ionul de ciclopropenil va avea în consecință aceleași elemente de simetrie ca și figura geometrică corespunzătoare (v. totuși mai departe). Legăturile carbon-carbon din ciclopropanul **2** se vor găsi la rîndul lor într-un plan și vor determina un triunghi echilateral. Cum cele trei colțuri ale acestui triunghi sînt ocupate de grupe identice (CH_2), putem asemui molecula ciclopropanului cu un triunghi echilateral, care va avea însă și o anumită grosime, determinată de distanțele H—H între atomii de hidrogen, nelegați între ei, de la același atom de carbon. Aceasta va fi situația și în derivații de ciclopropan de tip **3.** Etanul eclipsat, **4a,** este mai greu de corelat cu o figură geometrică. Totuși, dacă privim molecula astfel ca cei doi atomi de carbon ai moleculei să se confunde (**4b**), vom constata că periferia atomilor de hidrogen desemnează la rîndul lor un triunghi echilateral, avînd însă o grosime mult mai mare decît lungimea unei legături carbon-carbon.

* Triunghiul echilateral prezintă și trei axe de rotație în planul figurii. Simetria sa va fi superioară triunghiului isoscel.

[4] v. de ex. F. Badea, *Mecanisme de reacții în chimia organică,* ed. II-a Editura Științifică, București, 1973, p. 275.



Dacă ținem însă seama de faptul că atomii sînt puncte materiale, comparabile cu sfere de dimensiuni foarte mici, toți compușii **1—4** determină prisme drepte cu baza un triunghi echilateral, avînd însă înălțimi diferite. Acești derivați vor avea în consecință aceleași simetrii; față de triunghiul echilateral din fig. 2.2 vor avea un element de simetrie în plus, reflecția într-un plan perpendicular pe înălțimea prismei trecînd prin centrul acesteia.

Găsirea elementelor de simetrie ale unui compus chimic și clasificarea compușilor chimici pe baza elementelor de simetrie respective va fi principalul obiectiv al secțiunilor următoare.

2.3. Operații de simetrie

Operațiile de simetrie prin care un punct P dintr-un schelet este transferat într-un punct P' al acestuia, fără ca un observator care a stat cu ochii închiși în cursul acestei operații să poată face o distincție între cele două poziții diferite, sînt: operația de identitate (E), operația de rotație în jurul unei axe (C), de reflecție într-un punct (i) sau într-un plan (σ) și operația de rotație-reflecție (S). Vom analiza fiecare din aceste operații în cazul unui punct oarecare P din spațiul tridimensional (fig. 2.3).

2.3.1. *Operația de identitate* (E)

Cea mai simplă operație care poate fi aplicată unui punct oarecare $P(x, y, z)$, astfel ca noua poziție a acestuia să nu poată fi deosebită vizual de poziția inițială, este de a lăsa punctul în poziția pe care a ocupat-o. La drept vorbind, acest procedeu nu corespunde unei operații propriu-zise. Din motive matematice, care vor fi analizate

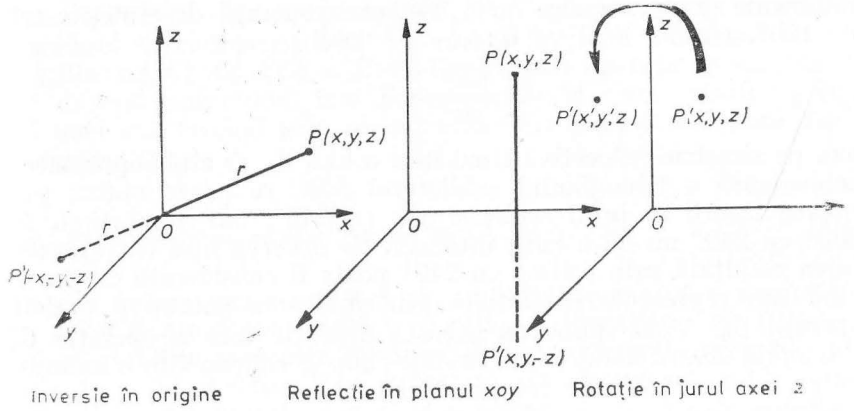


Fig. 2.3. Operații de simetrie aplicate unui punct P din spațiu.

mai tîrziu, se consideră că cea mai simplă operație de simetrie este operația care nu modifică poziția punctului inițial. Această operație se numește operația de identitate și se notează cu E.

Coordonatele punctului P' vor fi deci coordonatele punctului P și anume x, y, z.

2.3.2. *Operația de rotație* (C_n)

Considerînd că axa z este o axă de rotație a corpului care conține punctul $P(x, y, z)$, se pot obține diferite reprezentări echivalente ale punctului P, funcție de unghiul de rotație φ în jurul acestei axe. Se numește *gradul unei axe de rotație* și se notează cu n, numărul rezultat prin împărțirea lui 360 (numărul de grade de rotație care aduce punctul în poziția inițială) la numărul de grade cu care este necesar să rotim punctul P în jurul axei de rotație pentru a obține o reprezentare echivalentă a acestuia. Evident, punctul P' va avea coordonatele (x', y', z). Numărul n trebuie să fie un număr întreg, axa de rotație de gradul n notîndu-se cu C_n.

Pentru a înțelege mai bine această operație de simetrie, ne vom referi din nou la exemplul triunghiului echilateral din fig. 2.2. Așa cum s-a arătat, se poate obține o reprezentare echivalentă a acestui triunghi, rotindu-l în jurul unei axe perpendiculare pe planul triunghiului și care trece prin centrul acestuia. Numărul

minim de grade necesare unei asemenea operații de simetrie este de 120°. Gradul axei va fi:

$$\frac{360°}{120°} = 3,$$

axa de simetrie respectivă fiind deci o axă C_3. O altă reprezentare echivalentă a triunghiului echilateral ABC se poate obține prin rotirea figurii în jurul aceleiași axe cu 240°, dar împărțirea lui 360° cu 240° nu dă o cifră întreagă. Se observă însă că reprezentarea rezultată prin rotirea cu 240° poate fi considerată ca provenind din reprezentarea inițială prin aplicarea succesivă a două operații C_3. Vom spune că această operație este o operație C_3^2. Exemplul acesta definește în același timp și ridicarea la o anumită putere a operațiilor de rotație. Evident:

$$C_3^3 = E, \text{ operația de identitate,} \tag{2,5}$$

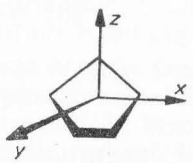
sau în general:

$$C_n^n = E. \tag{2.6}$$

Triunghiul echilateral ABC din fig. 2.2 mai admite și alte axe de rotație, și anume trei axe trecînd printr-un colț (A, B sau C) și bisectînd latura opusă. Pentru a obține o reprezentare echivalentă este necesară rotirea figurii în jurul acestor axe cu un unghi de 180°. Axele vor fi deci C_2.

În considerarea elementelor de simetrie ale unei figuri geometrice sau ale unei molecule chimice este foarte importantă alegerea unui sistem de coordonate. Dacă molecula (corpul geometric) admite mai multe axe de rotație, se alege drept axă z, axa de rotație de gradul cel mai înalt (în exemplul de mai sus, axa z coincide cu axa C_3). Se alege drept axă x axa de grad imediat inferior (una din axele C_2 din exemplul triunghiului echilateral).

Există foarte multe molecule organice ce prezintă axe de rotație, atît de ordin inferior cît și superior. Un exemplu îl poate constitui anionul de ciclopentadienil, **5**.



5

Axa z va conține o axă de rotație C_5. Pe lîngă operația de simetrie C_5, anionul de ciclopentadienil va admite în jurul aceleiași axe și operațiile: C_5^2, C_5^3, C_5^4 și $C_5^5 = E$. Pe lîngă aceste operații de simetrie, ionul de ciclopentadienil mai poate admite și cinci rotații C_2 în jurul unei axe trecînd prin planul moleculei și bisectînd unul din unghiurile CCC.

2.3.3. Produsul mai multor rotații succesive

În cele de mai sus s-a arătat că o rotație de gradul n repetată de n ori (C_n^n) are drept rezultat operația de identitate. Ne interesează să stabilim care este produsul dintre mai multe operații de rotație în jurul aceleiași axe de rotație, indiferent de gradul de rotație al acestei operații sau al numărului de ori în care aceasta se repetă. Să considerăm un exemplu simplu, molecula benzenului. Aceasta va admite (fig. 2.4) o axă C_6 perpendiculară pe planul moleculei și trecînd prin centrul acesteia. Axa C_6 va conține în același timp și axe C_6^2, C_6^3, C_6^4, C_6^5 și $C_6^6 = E$. Să considerăm operația C_6^2. Aplicînd două rotații succesive cu cîte 60°, va corespunde unei singure rotații cu 120° a reprezentării inițiale. Rezultă deci:

$$C_6^2 = C_3.$$

În mod similar se deduce că:

$$C_6^3 = C_2,$$

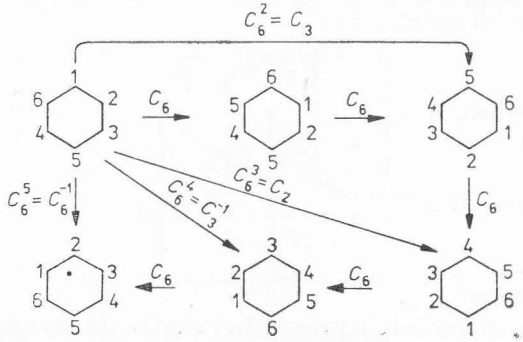


Fig. 2.4. Operații de rotații în jurul axei de ordin superior (C_6) din molecula benzenului.

sau, generalizînd:

$$C_n^m = C_p, \tag{2.7}$$

dacă

$n/m = p$, p fiind un număr întreg.

Reprezentarea rezultată în urma operației de simetrie C_6^5 poate fi obținută fie rotind în jurul axei z molecula de 5 ori cu 60° în sensul acelor ceasornicului, fie numai cu 60° în sens invers. Rezultă deci:

$$C_6^5 = C_6^{-1},$$

sau, în general:

$$C_n^m = C_n^{m-n}, \tag{2.8}$$

în care $m - n$ poate fi un număr întreg pozitiv sau negativ. Similar se pot deduce și relații între rotații de ordin diferit în jurul aceleiași axe.

2.3.4. *Reflecția într-un punct. Operația de inversie* (i)

Prin reflecția punctului $P(x, y, z)$ în origine obținem punctul P' $(-x, -y, -z)$. Prin faptul că coordonatele (x, y, z) ale punctului inițial (P) își inversează semnul $(-x, -y, -z)$, operația aceasta poartă denumirea de operație de inversie și se notează cu i. Repetarea a două operații de reflecție într-un punct duce la operația de identitate, sau:

$$i^2 = E. \tag{2.9}$$

Se poate deduce că:

$$i^n = E, \tag{2.10}$$

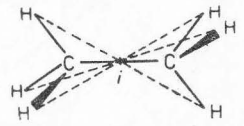
dacă n este par, sau

$$i^n = i, \tag{2.11}$$

dacă n este impar.

Un exemplu de molecule prezentînd centru de inversie este etanul intercalat, **6**. Unirea fiecărui atom al moleculei cu centrul de greutate al acesteia (centrul axei carbon-carbon) și prelungirea acestei

drepte cu o lungime egală întîlnește un atom de același tip. Alte molecule care prezintă centru de inversie sînt: benzenul, alchenele *trans*-disubstituite simetric, ciclobutanul, ciclohexanul scaun etc.



6

2.3.5. *Reflecție într-un plan* (σ)

Prin reflecția punctului $P(x, y, z)$ în planul xOy (fig. 2.3) se obține punctul $P'(-z, x, y)$. Această operație de simetrie se poate aplica tuturor moleculelor care conțin un element structural plan. Astfel, etena[5], avînd toți atomii în același plan, va admite un plan de simetrie σ_H trecînd prin toți atomii moleculei. Pe lîngă acest plan de reflecție, etena (v. fig. 2.5) mai admite și un al doilea plan de reflecție (σ_V), perpendicular pe planul moleculei și trecînd prin centrul acesteia. Dacă o moleculă admite mai multe planuri de reflecție, acestea se clasifică în planuri de reflecție orizontale (σ_H), verticale (σ_V) sau diagonale, σ_d. Planul orizontal se alege de obicei acel plan care trece prin numărul maxim de atomi din moleculă și este unic. Planurile verticale pot fi mai multe la număr (se notează cu σ_V', σ_V'', σ_V''' etc.) și sînt perpendiculare pe planul de reflecție orizontal. În unele cazuri, planul orizontal de reflecție (σ_H) poate lipsi, molecula prezentînd numai un ansamblu de planuri de reflecții verticale σ_V. Un exemplu îl constituie molecula

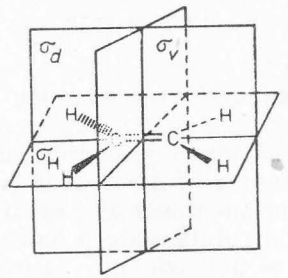


Fig. 2.5. Planurile de reflecție din molecula etenei.

5. v. citat [4] pag. 34.

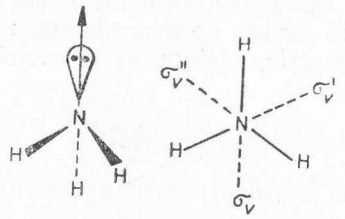


Fig. 2.6. Elementele de simetrie ale moleculei amoniacului.

amoniacului (fig. 2.6). Molecula amoniacului posedă trei planuri de simetrie, fiecare dintre acestea trecînd prin atomul de azot și un atom de hidrogen. Aceste planuri sînt perpendiculare pe planul în care se găsesc cei trei atomi de hidrogen și în care s-a proiectat atomul de azot (σ_H). Planul σ_H ar fi deci un plan de simetrie al unei molecule ipotetice de amoniac plane. Acest plan nu constituie un plan de simetrie real al moleculei de amoniac. Cele trei planuri de simetrie (reale), perpendiculare pe acesta, conform celor arătate, vor fi planuri de reflecție verticale și vor fi notate cu σ_V', σ_V'' și σ_V'''.

Prin reflecția punctului P în P' și reflecția acestui punct în același plan de simetrie se obține același punct P. Urmează că:

$$\sigma^2 = E, \tag{2.12}$$

sau, generalizînd:

$$\sigma^n = E, \text{ dacă } n \text{ este par,} \tag{2.13}$$

și

$$\sigma^n = \sigma \text{ dacă } n \text{ este impar.} \tag{2.14}$$

2.3.6. *Operația de rotație-reflecție sau rotație improprie* (*S*)

Dacă prin rotația unui punct P în jurul unei axe C_n urmată de reflecția punctului obținut P' într-un plan perpendicular pe planul axei de rotație se obține un punct P'', echivalent punctului P inițial, se spune că axa de rotație este o axă de rotație-reflecție sau de rotație improprie și se notează cu S_n. Rezultă de aici că operația de rotație-reflecție este produsul a două operații de simetrie consecutive, sau:

$$S_n = \sigma C_n. \tag{2.15}$$

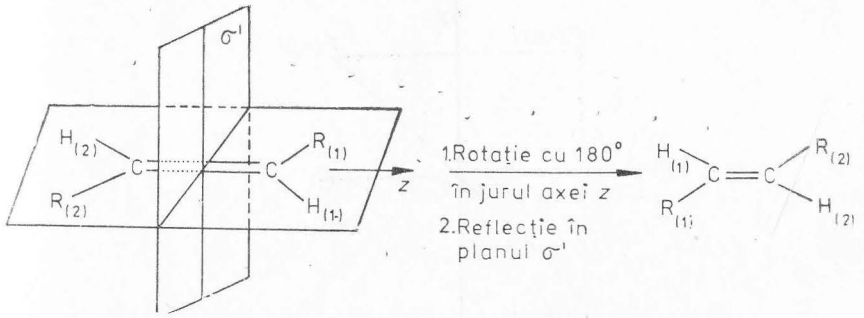


Fig. 2.7. Axa de rotație-reflecție din alchenele *trans*-disubstituite.

Faptul că operația (2.15) se consideră ca un tip elementar de operație de simetrie și nu ca un produs a două operații elementare de simetrie se datorește faptului că atît axa de rotație C_n cît și planul de simetrie σ pot să nu fie elemente de simetrie a figurii geometrice respective. Să luăm drept exemplu molecula unei etene *trans*-disubstituite simetric (fig. 2.7). O axă C_2, trecînd prin cei doi atomi de carbon ai moleculei, nu este un element de simetrie a moleculei, deoarece din reprezentarea inițială se obține o reprezentare neechivalentă cu prima. De asemenea, planul σ, perpendicular pe axa C_2 și trecînd prin centrul moleculei, nu este un element de simetrie a moleculei, în urma reflecției în aceasta rezultînd o reprezentare neechivalentă cu prima. Cu toate acestea, produsul dintre cele două operații (rotație urmată de reflecție sau reflecție urmată de rotație) duce la o reprezentare perfect echivalentă reprezentării inițiale.

Se poate deci scrie că:

$$S_n = \sigma C_n = C_n \sigma. \tag{2.15 a}$$

Desigur că atît axa de rotație cît și planul de simetrie care intră în componența unei operații de rotație-reflecție pot fi elemente de simetrie ale unui compus. Astfel, axa C_6 a benzenului și planul σ_H al moleculei pot constitui împreună axe de rotație reflecție, S_6. Condiția esențială pentru apariția acestui element de simetrie este deci ca cele două elemente constitutive, C și σ, să fie perpendiculare una pe alta. Se consideră de obicei că planul de reflecție este un plan orizontal, σ_H.

Pornind de la definiția unei operații de rotații-reflecție se pot stabili diferite relații generale între celelalte operații de simetrie. Astfel, considerînd punctul $P(x, y)$ în planul xOy (fig. 2.8), prin

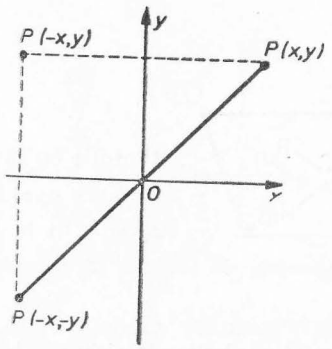


Fig. 2.8. Egalitatea dintre inversia într-un punct (i) și o axă de rotație-reflecție de ordin doi (S_2)

rotirea acestui punct cu 180° în jurul axei y (operație C_2) urmată de reflecția punctului P' $(-x, y)$ obținut în planul xOz (perpendicular pe axa y) se obține punctul $P''(-x, -y)$, care constituie reprezentarea punctului P în urma operației $S_2 = \sigma_H C_2$. Același punct P'' $(-x, -y)$ rezultă însă și prin reflectarea punctului $P(x, y)$ în originea O. Urmează că:

$$S_2 = \sigma_H C_2 = i, \tag{2.16}$$

relație care arată că *orice moleculă posedînd un centru de inversie va avea și o axă de rotație-reflecție de ordinul doi*, S_2. Această concluzie este foarte importantă pentru aprecierea proprietăților optice ale moleculelor (v. mai departe).

Repetarea unor operații de rotație-reflecție, ca și în cazurile precedente, este echivalentă cu ridicarea la putere a operațiilor S. Din relația (2.15) rezultă:

$$S_n^m = (\sigma_H C_n)^m = C_n^m, \; m \text{ par}, \tag{2.17}$$

sau:

$$S_n^m = (\sigma_H C_n)^m = \sigma_H C_n^m, \; m \text{ impar}. \tag{2.18}$$

2.4. Produsul a două sau mai multor operații de simetrie

Produsul între mai multe operații de simetrie a fost deja considerat în parte în secțiunea precedentă. În această secțiune se vor aduce alte argumente pentru a demonstra faptul că în cadrul elementelor de simetrie a unui anumit compus chimic, *produsul dintre*

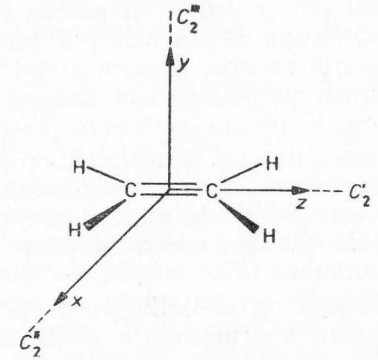


Fig. 2.9. Axele de rotație din etenă.

două sau mai multe operații de simetrie este întotdeauna o operație de simetrie caracteristică moleculei respective. Vom lua pentru exemplu o moleculă relativ simplă, etena (fig. 2.9). Etena admite drept elemente de simetrie un sistem de trei axe de rotație C_2, perpendiculare una pe alta, pe care le vom nota cu C_2', C_2'' și C_2'''. Pe lîngă aceste elemente de simetrie, etena mai admite trei planuri de reflecție, care vor conține axele de rotație și anume σ_{xy}, σ_{xz}, σ_{yz}. Fiecare axă de rotație fiind perpendiculară pe un plan de simetrie, etena va mai admite și trei axe de rotație-reflecție, S_2', S_2'' și S_2'''. Se poate însă demonstra cu ajutorul fig. 2.9 că:

$$S_2' = S_2'' = S_2''' = i.$$

Etena va admite în consecință opt operații de simetrie, și anume: $3C_2$, 3σ, i și E. Cu ajutorul fig. 2.9 se poate demonstra că produsul dintre oricare operații de simetrie, caracteristice moleculei de etenă, este o altă operație de simetrie a moleculei. Astfel,

$$C_2' C_2'' = C''',$$

$$\sigma_{xy} C_2' = C_2'',$$

$$\sigma_{xy}\sigma_{xz} = C_2'' \text{ etc.},$$

fiecare produs fiind o altă operație de simetrie caracteristică etenei. Operația de identitate, E, este o altă operație caracteristică moleculei pentru faptul că:

$$C_2' \sigma_{x,z} = E$$

$$(C_2'')^2 = E \text{ etc.}$$

Asemenea concluzii pot fi deduse și pentru molecule mai complicate decît aceasta. Grupa de simetrie din care face parte etena, este o grupă care merită atenție, aceasta avînd trei axe de rotație de ordinul doi, reciproc perpendiculare una pe alta. O asemenea grupă se notează cu V (de la germanul *Viererecke*).

Exemplul de mai sus a ilustrat în același timp și faptul că elementele de simetrie ale unei molecule alcătuiesc un grup, numit *grup punctual**. Un grup este definit în algebră drept o colecție de elemente, a căror natură nu interesează și pentru care se respectă următoarele patru axiome:

a. În colecția de elemente se definește o operație între oricare două elemente oarecare a grupului, α și β, astfel ca:

$$\alpha \cdot \beta = \gamma, \tag{2.19}$$

γ fiind un alt element al grupului.

b. Operația îndeplinește *regula asociației*, adică pentru oricare elemente α, β, γ ale grupului este valabilă relația:

$$(\alpha \cdot \beta) \cdot \gamma = \alpha \cdot (\beta \cdot \gamma). \tag{2.20}$$

c. În grup se găsește un element ε, numit *element neutru*, care îndeplinește condiția:

$$\varepsilon \cdot \alpha = \alpha, \tag{2.21}$$

pentru oricare element α al grupului.

d. Fiecărui element α al grupului îi corespunde în grup un element β, numit *element invers*, pentru care:

$$\alpha \cdot \beta = \varepsilon. \tag{2.22}$$

Elementul invers se mai notează și cu α^{-1}.

Elementele de simetrie ale unei molecule îndeplinesc toate cele patru axiome de mai sus, și anume:

a. Operația definită în grup este produsul a două operații de simetrie, definit prin executarea succesivă a celor două operații. S-a arătat că un asemenea produs generează întotdeauna un alt element de simetrie al moleculei.

* Prin efectuarea oricărei operații de simetrie, cel puțin un punct al moleculei rămîne neschimbat. Ca o consecință, toate elementele de simetrie ale moleculei se întretaie într-un punct, de unde denumirea dată acestor grupuri.

b. Pentru oricare grup punctual se respectă legea asociației. Astfel, pentru grupul punctual din care face parte etena (v. fig. 2.9) se poate demonstra:

$$(C_2' C_2'') C_2''' = (C_2''')^2 = E, \text{ și}$$

$$(C_2'' C_2''') C_2' = (C_2')^2 = E \text{ etc.}$$

c. Elementul neutru al grupelor punctuale corespunde identității E. Operația de identitate, nemodificînd reprezentarea inițială, este evident că produsul între oricare operație de simetrie și operația de identitate va satisface relația (2.21).

d. Fiecărui element al unui grup de simetrie îi corespunde un element invers. Elementul invers unei axe de rotații C_n este C_n^{-1} (v. p. 64). Pentru operația de reflecție σ, elementul σ este în același timp elementul invers, deoarece $\sigma^2 = E$. La fel i este în același timp și element invers (v. relația 2.9).

Algebra bazată pe legea combinărilor unei colecții de elemente făcînd parte dintr-un grup poartă numele de *teoria grupurilor*. Există numeroase tratate[5-7] dedicate aplicării teoriei grupurilor la probleme de chimie. În cele ce vor urma ne vom referi numai la unele aspecte ale acestei teorii, direct legate de probleme de stereochimie.

2.5. Clasificarea moleculelor în grupuri punctuale

Clasificarea moleculelor în grupuri punctuale se face pe baza identificării tuturor elementelor de simetrie caracteristice moleculei. Deși pentru început această identificare ar părea că necesită efort și imaginație din partea examinatorului, se va constata că după un scurt exercițiu este posibil să se identifice cu ușurință elementele de simetrie mai importante ale moleculei. De multe ori prezența unor elemente de simetrie implică și existența altora. În cazurile mai complicate este recomandată utilizarea modelelor. Pentru ușurarea efortului în rezolvarea problemelor propuse în acest capitol, la sfîrșitul acestei secțiuni se vor indica unele reguli practice de determinare rapidă a grupului punctual al moleculei.

[5] D. S. Schönland, *Molecular Symmetry. An Introduction to Group Theory and its Uses in Chemistry*, D. van Nostrand Comp. London, 1965

[6] L. H. Hall, *Group Theory and Symmetry in Chemistry*, Mc. Graw-Hill, New York, 1969

[7] K. Mathiak și P. Stingl, *Gruppentheorie*, VEB Deutsch. Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1969

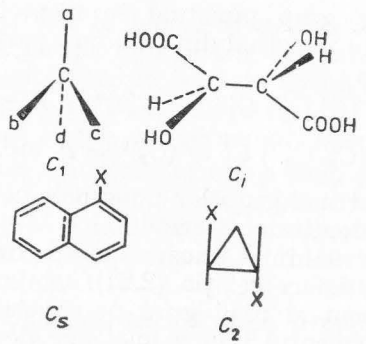


Fig. 2.10. Compuși organici prezentînd simetrie joasă.

Este util să se clasifice grupurile punctuale moleculare în trei tipuri, depinzînd de gradul de simetrie al acestora. *Tipul 1* corespunde moleculelor de simetrie joasă, *tipul 2* — moleculelor de simetrie intermediară iar *tipul 3* — moleculelor cu simetrie înaltă. Grupurile de simetrie care vor fi discutate corespund atît clasificării moleculelor chimice cît și cristalelor. Simbolistica folosită de chimiști sau de cristalografi este totuși diferită. În cele ce vor urma se va adopta simbolistica Schönflies, larg aplicată în chimie. Sistemul Hermann-Mauguin, sau Sistemul internațional de notație, este folosit în cristalografie și va fi menționat numai în treacăt (v. tabelul 2.3).

2.5.1. *Tipul 1, simetrie joasă* (fig. 2.10)

Tipul de simetrie joasă cuprinde patru grupuri, și anume: C_1, C_i, C_s și C_2.

Grupul C_1: Moleculele făcînd parte din acest grup sînt asimetrice, neposedînd nici un element de simetrie în afara operației de identitate, E. Datorită asimetriei lor, moleculele pot prezenta activitate optică.

Grupul C_i: Acest grup este generat de două operații de simetrie, E și $i = S_2$. Avînd un centru de simetrie, asemenea molecule nu prezintă activitate optică.

Grupul C_s: cuprinde molecule care pe lîngă operația de identitate mai admit și o reflecție într-un plan. Asemenea molecule vor fi plane și nu vor prezenta activitate optică. Evident, grupul va prezenta și o axă C_1 și deci $S_1 = \sigma_H C_1$.

Grupul C_2: ca și în cazul celor două grupuri precedente, grupul C_2 este generat de numai două operații de simetrie, operația de identitate și o operație C_2. Spre deosebire de moleculele prezentînd simetrii C_i sau C_s, moleculele cu simetrii C_2, în ciuda faptului că prezintă un element de simetrie (axa C_2) pot fi optic active (v. secțiunea 2.8.2).

2.5.2. *Tipul 2, simetrie intermediară* (*fig. 2.11*)

Moleculele prezentînd simetrii de acest tip fac parte din grupurile punctuale S, C și D. Numărul elementelor de simetrie în fiecare grup este mult mai mare decît în clasele precedente.

Grupurile S_n: au drept elemente caracteristice axe de rotație improprii (reflecție-rotație) de grad $n > 2$ (Grupurile S_1 și S_2 fac parte din tipul precedent). Numărul de elemente din grup depinde de valoarea lui n precum și de faptul dacă acesta este par sau impar. Vom analiza grupurile S_3 și S_4:

Prezența unei axe de rotație-reflecție S_3 implică și prezența altor elemente de simetrie, rezultate prin repetarea acestei operații. Într-adevăr:

$$S_3^2 = (\sigma_H C_3)^2 = C_3^2$$
$$S_3^3 = (\sigma_H C_3)^3 = \sigma_H$$
$$S_3^4 = (\sigma_H C_3)^4 = C_3$$
$$S_3^5 = (\sigma_H C_3)^5 = \sigma_H C_3^2$$
$$S_3^6 = (\sigma_H C_3)^6 = E.$$

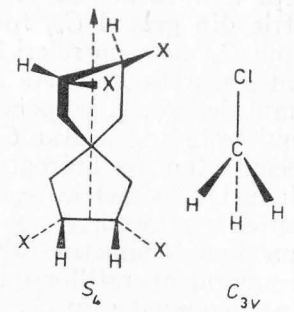


Fig. 2.11. Compuși organici prezentînd simetrii intermediare.

În acest grup vor exista deci șase elemente de simetrie, două rotații (C_3, C_3^2), două rotații-reflecții (S_3, $S_3^5 = S_3^2$), un plan de simetrie (σ_H) și operația de identitate (E).

În cazul grupului S_4, repetarea operației de rotație-reflecție duce la stabilirea următoarelor relații:

$$S_4^2 = (\sigma_H C_4)^2 = C_4^2 = C_2$$
$$S_4^3 = (\sigma_H C_4)^3 = \sigma_H C_4^3$$
$$S_4^4 = (\sigma_H C_4)^4 = E$$
$$S_4^5 = (\sigma_H C_4)^5 = \sigma_H C_4 \text{ etc.}$$

Grupul acesta posedă în consecință numai patru elemente, două rotații improprii (S_4, S_4^3), o axă de rotație C_2 și operația de identitate.

Din exemplele de mai sus se poate trage concluzia că grupurile S_n posedă $n - 1$ axe improprii de rotații, $n - 1$ axe de rotații, un plan de simetrie și operația de identitate (în total $2n$ elemente), dacă n este impar și $n/2$ rotații improprii, $n/2 - 1$ rotații propriu-zise și operația de identitate (total n elemente), pentru n par.

Grupurile C_n: sînt generate de prezența unor axe de rotație cu ordinul $n > 2$ și finit (Grupul C_2 este de simetrie joasă iar grupul C_∞ face parte din tipul următor, v. secțiunea 2.5.3). Așa cum s-a arătat, grupurile S_n implică prezența unor elemente C_n, alături de elementele S_n. Din această cauză grupurile S_n au o simetrie mai înaltă decît grupurile C_n. Cu toate acestea, grupurile prezentînd mai multe axe C_n pot fi asociate cu prezența unor planuri de reflecție verticale (σ_v) sau unui plan orizontal (σ_H), generînd grupurile C_{nv} și C_{nh}, de simetrii mai înalte.

Asocierea unei axe C_n cu un plan vertical, conținînd această axă, necesită prezența a n asemenea planuri verticale, numărul elementelor de simetrie din grupul C_{nv} fiind în consecință de $2n$. Pentru a ilustra grupul C_{nv} ne vom referi la molecula amoniacului (v. fig. 2.6). Așa cum s-a arătat, această moleculă prezintă o axă C_3, trecînd prin atomul de azot și perpendiculară pe planul determinat de cei trei atomi de hidrogen. Axa C_3 va genera și elementele C_3^2, $C_3^3 = E$. Prin fiecare atom de hidrogen și atomul de azot vor trece însă și trei planuri de simetrie, σ_v, σ_v', σ_v'', ceea ce duce la un total de 6 elemente de simetrie.

Dacă se asociază un plan de simetrie orizontal (planul moleculei) elementelor lui C_n, numărul operațiilor de simetrie rezultate va fi tot $2n$, noul grup fiind desemnat prin C_{nh}. Astfel, etenele *trans*-1,2-disubstituite (fig. 2.12) prezintă o singură axă de rotație C_2, trecînd

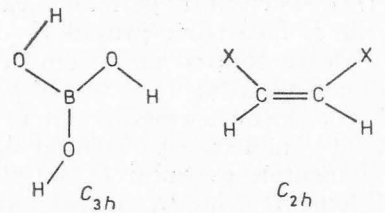


Fig. 2.12. Compuși făcînd parte din grupurile de simetrie C_{nh}.

prin centrul axei carbon-carbon și perpendiculară pe planul moleculei. Elementele de simetrie vor fi: C_2, σ_H, $\sigma_H C_2 = i = S_2$ și E, în total 4 elemente. Acidul boric (fig. 2.12) prezintă o axă C_3, perpendiculară pe planul moleculei și trecînd prin atomul de bor. Admițînd că și atomii de hidrogen vor fi conținuți în planul legăturilor B — O (hibridizare sp^2 a atomului central), molecula va prezenta următoarele elemente:

2 axe de rotație:	C_3, C_3^2
un plan de simetrie:	σ_H
2 axe de reflecție-rotație:	$\sigma_H C_3 = S_3$; $\sigma_H C_3^2 = S_3^2$
Operația de identitate:	E.

în total $6 = 2 \times 3$ elemente.

Exemplele de mai sus ne pot atrage atenția asupra următoarelor fapte, ce merită o mențiune cu totul deosebită.

I) Unele molecule pot prezenta mai multe elemente de simetrie, unele dintre acestea fiind echivalente între ele. Caracteristice grupului de simetrie sînt numai elementele neechivalente între ele. Astfel grupul C_{2h} are numai 4 elemente caracteristice în grup, unul dintre acestea fiind echivalent cu alte două elemente posibile în grup ($\sigma_H C_2 = i = S_2$).

II) După identificarea elementelor caracteristice din grupul C_{nh}, trebuie examinat cu atenție dacă molecula nu mai prezintă alte elemente neechivalente cu cele ale grupului C_{nh}. Astfel, ciclopropanul conține elementele lui C_{3h} (axă C_3 perpendiculară pe planul moleculei, un plan de simetrie orizontal). Ciclopropanul, ca și alte molecule înrudite (v. **1**, **4**) mai prezintă și un sistem de axe C_2, perpendiculare pe axa C_3, drept care grupul de simetrie corespunzător acestor molecule va trebui să fie superior lui C_{3h}.

Grupurile D_n. Dacă la o axă principală de rotație, C_n, se mai adaugă drept singure elemente de simetrie n axe de rotație C_2,

se obține grupul D_n (D de la cuvîntul german *Diedergruppe* = grupul diedric). Din grupurile D face parte grupul V (de la cuvîntul german = *Vierergruppe*), care conține un sistem de trei axe C_2, reciproc perpendiculare una pe alta. Deși se pot găsi multe exemple de molecule care să posede un asemenea sistem de axe de rotație (v. ca exemplu fig. 2.9), molecule prezentînd drept singurele elemente de simetrie elementele grupului D_n nu sînt deloc comune. De obicei, pe lîngă elementele lui D_n se mai asociază un plan orizontal, σ_H, sau un sistem de planuri diagonale, σ_D, generînd grupurile D_{nh} și respectiv D_{nd}.

Grupurile D_{nh}, generate din D_n, cu un plan orizontal σ_H, planul moleculei, vor conține n axe de rotație, planul de simetrie σ_H, precum și elementele generate de produsul dintre operațiile de simetrie menționate. Să considerăm molecula etenei (fig. 2.9), care face parte din grupul $D_{2h} = V_h$. Așa cum s-a arătat deja, etena posedă trei axe C_2, axa C_2' coincizînd cu axa z (trece prin numărul maxim de atomi de carbon din moleculă). Planul moleculei va fi deci $\sigma_H = \sigma_{zx}$. Pe acest plan este însă perpendiculară axa $C_2''' = C_y$, astfel că molecula va admite și o axă de rotație improprie $S_2 = i$. Pe de altă parte, cele trei axe vor determina și două planuri de reflecție verticale, σ_{zy} și σ_{xy}. În consecință, grupul D_{2h} va avea următoarele elemente: identitatea E, trei axe C_2, trei planuri de simetrie și operația de inversie într-un punct, i, în total opt elemente. Numărul de elemente dintr-un grup, D_{nh}, va fi $4n$. Se vede că aceste grupuri sînt de simetrie mai înaltă decît grupurile discutate anterior.

Grupurile D_{nd}, rezultate din D_n și n planuri diagonale bisectînd unghiurile dintre două axe de rotație C_2, au de asemenea $4n$ elemente în grup. Vom considera drept exemplu molecula etanului intercalat (fig. 2.13). Cu ajutorul formulelor de tip Newman se

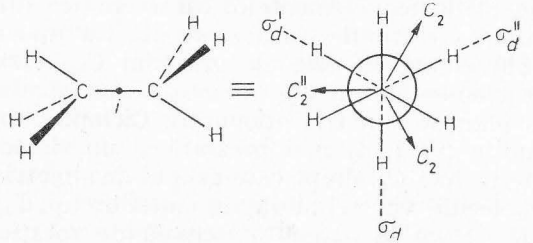


Fig. 2.13. Elementele de simetrie din etanul intercalat (grup C_{3d}).

vede cu ușurință că acesta admite o axă C_3, trecînd prin cei doi atomi de carbon. Cu un oarecare efort se pot recunoaște și trei axe C_2, trecînd prin centrul legăturii carbon-carbon și bisectînd unghiul diedric format de cele trei perechi de atomi de hidrogen *gauche* (v. pag. 197). Se poate demonstra că axele C_2 și C_3 sînt reciproc perpendiculare între ele, ceea ce duce la identificarea lui D_3. Examinarea mai atentă a moleculei permite apoi identificarea inversiei i prin centrul legăturii carbon-carbon (v. pag. 65) și a trei planuri diagonale σ_d trecînd prin cele trei perechi de atomi de hidrogen *anti*. Poate cel mai greu de identificat ar părea la început axa S_6. Rotirea cu numai 60° în jurul axei principale C_3 duce la o reprezentare neechivalentă a moleculei inițiale. Reflecția într-un plan perpendicular pe axa C_3, și care trece prin centrul moleculei duce la o reprezentare echivalentă. Rezultă că în total vor exista următoarele elemente de simetrie:

- operația de identitate: E
- trei rotații de ordin doi: $3C_2$
- două rotații de ordin trei: C_3, C_3^2
- trei planuri de simetrie: $3\sigma_d$
- inversia: $i = S_2 = S^3$
- două rotații improprii: S_6, S_6^5,

sau, în total, 12 elemente = 4 × 3. Etanul intercalat va face parte din grupul D_{3d}.

2.5.3. *Tipul 3 de simetrie înaltă*

Tipul acesta de simetrie este asociat cu molecule liniare sau cu molecule ce pot fi ușor asimilate cu corpuri geometrice regulate (tetraedru, octaedru).

Moleculele liniare de tipul acetilenei, oxidului de carbon etc., admit o axă de rotație care trece prin axa moleculei. Cum rotația care trebuie efectuată pentru a obține o reprezentare echivalentă poate fi oricît de mică ($\varphi \to 0$), axa va avea gradul infinit, simbolul fiind C_∞. Atomii putînd fi comparați cu sfere de dimensiuni diferite, depinzînd de natura atomilor, axele C_∞ vor fi conținute într-o infinitate de planuri diagonale, intersectîndu-se după axa moleculei. Dacă nu există alte elemente de simetrie în afara acestora și a celor generate de produsul lor, grupul de simetrie va fi $C_{\infty v}$, exemple

de molecule făcînd parte din acest grup fiind oxidul de carbon, acidul clorhidric etc. Dacă molecula, pe lîngă aceste elemente de simetrie, mai admite și un plan de reflecție $\sigma_H^{\perp}$ trecînd prin centrul moleculei, grupul de simetrie va fi $D_{\infty h}$. Din acest grup fac parte acetilena, bioxidul de carbon, bioxidul de sulf etc.

Dintre grupurile corelate cu simetria corpurilor geometrice regulate, grupurile T (= tetraedru) și O (= octaedru) sînt singurile grupuri de interes pentru chimie. Aceste grupuri sînt generate de prezența mai multor axe de rotație de ordin $n > 2$. Dacă aceste axe sînt de ordinul 3 se obține grupul T, dacă sînt de ordinul 4 se obține grupul O etc. Grupurile T și O, astfel definite, corespund unor simetrii inferioare, în același sens în care grupurile D_n sînt inferioare grupurilor D_{nh} și D_{nd}. Asocierea unor planuri de reflecție cu axele de rotație amintite duce însă la grupuri punctuale moleculare de simetrie înaltă.

Vom considera de exemplu grupul T_d corespunzînd moleculelor tetraedrice de tipul metanului (fig. 2.14). Se vede cu ușurință că metanul admite patru axe C_3 trecînd printr-un atom de hidrogen și atomul de carbon. Metanul va fi în consecință încadrat în molecule posedînd simetrie T. Celelalte elemente de simetrie ale metanului se pot deduce dacă înscriem molecula într-un cub, atomul de carbon fiind în centru, patru dintre colțurile cubului fiind ocupate de cei patru atomi de hidrogen și celelalte patru colțuri fiind libere. Se vede astfel că prin fiecare două fețe ale cubului pot trece 3 axe C_2, reciproc perpendiculare una pe alta. Aceste axe C_2 vor conține însă și 3 axe de rotații improprii, S_4, planurile de reflecție

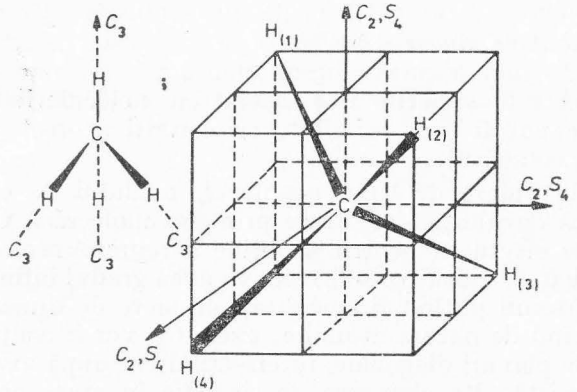


Fig. 2.14. Elementele de simetrie ale metanului (grup T_d).

asociate cu aceste axe (și care singure nu sînt elemente de simetrie ale moleculei) bisectînd două muchii opuse și trecînd prin centru. Pe lîngă aceste elemente, metanul va admite și un sistem de șase planuri diagonale care vor bisecta unghiurile HCH ($H_1C\ H_2$; $H_1C\ H_3$; $H_1C\ H_4$; $H_2C\ H_3$; $H_2C\ H_4$; $H_2C\ H_4$) În grupul T_d vor exista în consecință 24 de operații de simetrie și anume:

— operația de identitate:	E
— opt rotații de grad superior:	$4C_3$; $4C_3^2$
— trei rotații de grad doi:	$3C_2 = 3S_4^2$
— șase rotații improprii:	$3S_4$; $3S_4^3$
— șase reflecții:	$6\sigma_d$

Dacă la elementele lui T se adaugă trei planuri de reflecție care să conțină fiecare cîte două din axele C_2 se obține grupul T_h, corespunzînd simetriei unui cub. Acest grup este destul de rar întîlnit în chimie.

Simetria cubului este prezentată și de grupul O_h. Față de grupul T_d acesta va avea în plus trei axe C_4, un număr dublu de axe C_2 (cele suplimentare trecînd prin două colțuri diametral opuse), trei planuri orizontale σ_H care se vor întretăia în centru, de aici rezultînd și inversia i. Introducerea planurilor de reflecție generează pe lîngă axele de rotații improprii S_4 și axe S_6. Acest grup prezintă în total 48 de operații de simetrie (operația de identitate fiind inclusă în numărul total). Simetria octaedrică este întîlnită la mulți compuși complecși cum ar fi ionul $Fe(CN)_6^{3-}$, hexacarbonilcromul, $Co(CO)_6$ etc.

Grupuri de simetrie mai înaltă decît grupurile T și O, deși neimportante pentru chimiști, admit axe C_n superioare lui C_4. Astfel, grupul icosaedranului, I, admite mai multe axe C_5. Grupul de simetrie cea mai înaltă, I_h, admite în total 120 de operații de simetrie. Asemenea structuri, pot deveni interesante într-un viitor nu prea depărtat.

2.6. Identificarea grupului punctual molecular

Identificarea grupului punctual molecular este o problemă dificilă, necesitînd rutină și mult exercițiu din partea examinatorului. În literatură, se recomandă din această cauză diferite procedee[8],

[8] v. de ex. citat [6] p. 65 sau H. H. Jaffé, *Symmetry in Chemistry*, Wiley, New York, 1967, p. 52.

care să permită o familiarizare rapidă cu identificarea corectă a grupului de simetrie a unei anumite structuri moleculare. În procedeul care va fi recomandat mai jos, împărțirea grupurilor de simetrie în cele trei tipuri de simetrie este utilă.

Etapa 1. În scopul stabilirii dacă o anumită structură moleculară are simetrie joasă (tipul 1) sau simetrie mai înaltă (tipul 2 sau 3) se va face o primă inspecție a structurii (pe modele sau desene cît mai corect executate). Dacă în moleculă există mai multe elemente de simetrie prezente (se exclude operația de identitate), simetria moleculară va fi de tipul 2 sau 3. Dacă nu există decît un singur element de simetrie sau nici unul în afara operației de identitate, simetria va fi de tip 1*.

Etapa 2. Dacă s-a stabilit că simetria este de tip 1, se vor studia în continuare cu atenție modelele (sau desenele) pentru excluderea oricărui dubiu. Dacă molecula nu posedă nici un element de simetrie în afară de E, aceasta va face parte din grupul C_1. Dacă posedă numai centru de inversie, va face parte din grupul C_i. Prezența unui singur plan de reflecție indică grupul C_s, iar a unei singure axe de rotație de ordinul doi, grupul C_2.

Etapa 3. Dacă molecula admite mai multe elemente de simetrie, simetria acesteia poate fi de tipul 2 sau 3. Se vor studia cu multă atenție structurile moleculare pentru a stabili dacă simetria este înaltă sau medie. Dacă structura este liniară sau poate fi corelată cu forma unui corp geometric regulat (tetraedru, cub, octaedru etc.) tipul de simetrie este tipul 3.

Etapa 4. Dacă molecula posedă simetrie înaltă, pot interveni următoarele situații:

a. Molecula are structură liniară. Se va examina dacă această structură admite un plan de reflecție perpendicular pe axa C_∞. Dacă da, grupul de simetrie va fi $D_{\infty h}$. Dacă nu, molecula va avea simetria $C_{\infty v}$.

b. Molecula admite un sistem de axe de rotație format din axe de ordin superior, $n > 2$; dacă ordinul este 3, molecula va face parte din grupul T; dacă $n = 4$, grupul va fi O și pentru $n = 5$, grupul va fi I.

Etapa 5. Dacă s-a stabilit înrudirea cu un corp geometric regulat și s-a identificat axa de rotație de ordinul cel mai înalt, se vor căuta în continuare planurile de simetrie. Pot interveni următoarele situații:

* Dacă în moleculă se identifică o axă de rotație de ordinul $n > 2$, vor exista mai mult de două elemente de simetrie (de ex. pentru C_3 va exista și C_3^2).

a. Axa principală de rotație este C_3 (deci grup T). Vor trebui să se identifice 4 asemenea axe. Dacă pe lîngă acestea există și axe C_2 și un sistem de trei planuri de reflecție perpendiculare unul pe altul, grupul de simetrie este T_h. Dacă molecula admite numai planuri de reflecție verticale și diagonale, grupul de simetrie va fi T_d.

b. Axa principală de rotație este C_4. Vor trebui identificate trei asemenea axe, alături de axe C_3 și C_2. Dacă molecula mai posedă și șase planuri de reflecție σ_d, alături de trei planuri σ_h, grupul de simetrie este O_h.

c. Axa principală de rotație este de ordinul cinci. Vor trebui identificate 12 asemenea axe. Dacă pe lîngă aceste elemente, molecula mai posedă și 15 planuri de reflecție, grupul de simetrie va fi I_h.

Etapele indicate mai sus s-au referit numai la stabilirea grupului de simetrie a moleculelor prezentînd simetrie înaltă sau mică. Aceste tipuri de simetrie sînt cel mai ușor de stabilit în urma unei inspecții preliminare (etapa 1 și etapa 3). Se atrage totuși atenția asupra grijii deosebite care trebuie acordată stabilirii unei simetrii înalte la molecule care nu sînt liniare. În lipsa unei imagini geometrice adecvate a structurii, stabilirea acestui tip de simetrie reclamă identificarea mai multor axe de rotație de ordin mai mare de doi.

În stabilirea grupului de simetrie pentru molecule de simetrie joasă vom parcurge deci două etape (etapa 1 și etapa 2), pentru cele de simetrie înaltă se vor parcurge trei etape (etapele 1,3 și 4 sau 1,3 și 5).

Dacă molecula nu prezintă tipul 1 sau 3 de simetrie, se vor parcurge în continuare următoarele etape:

Etapa 6. Se stabilește ordinul axei principale de rotație. Dacă în afară de această axă de rotație nu mai există alte axe de rotație molecula va face parte din grupurile C_n sau S_n. Dacă pe lîngă axă mai există și axe C_2 molecula va face parte din grupurile D.

Etapa 7. Dacă există o singură axă de rotație, C_n, alături de planuri de reflecție, se va stabili natura acestor planuri.

a. Dacă planul de reflecție asociat cu axa C_n este un plan orizontal, grupul de simetrie va fi C_{nh}.

b. Dacă vor exista n planuri de reflecție conținînd axa de rotație, grupul de simetrie va fi C_{nv}.

Etapa 8. Dacă există o singură axă de ordin superior, C_n, și această axă mai conține și o axă de rotație improprie, $S_{n'}$ ($n' \geqslant n$), grupul de simetrie va fi $S_{n'}$.

Etapa 9. Dacă pe lîngă rotația C_n molecula mai admite și un sistem de n axe C_2 perpendiculare pe C_n, grupurile de simetrie vor fi D. Pot interveni următoarele situații:

a. Molecula admite un plan de reflecție pe axa C_n. Grupul de simetrie va fi D_{nh}.

b. Dacă molecula admite numai n planuri de reflecție care conțin axa C_n, grupul de simetrie va fi D_{nd}.

Vom ilustra acest procedeu cu cîteva exemple.

Exemplul 1. Să se stabilească grupul de simetrie a moleculei benzenului.

Etapa 1. Inspectarea moleculei benzenului ne arată imediat că în moleculă există mai multe elemente de simetrie; de ex. un plan de simetrie σ_H, molecula fiind plană, și mai multe axe de rotații. Grupul de simetrie va fi 2 sau 3.

Etapa 3. Molecula nu este liniară și nici nu poate fi corelată cu un corp geometric regulat. Grupul de simetrie va fi deci de tip 2.

Etapa 6. Axa de rotație de gradul cel mai înalt este perpendiculară pe planul moleculei. O rotație cu numai 60° duce la o reprezentare echivalentă (v. fig. 2.4). Axa principală de rotație va fi deci C_6. Pe lîngă această axă de rotație, molecula mai admite 6 axe de rotație C_2 în planul moleculei (trei dintre acestea bisectînd două laturi opuse și alte trei trecînd prin două unghiuri opuse). Benzenul va aparține deci grupurilor D.

Etapa 9. Molecula fiind plană, va admite un plan de reflecție σ_H. Grupul de simetrie, căruia va aparține molecula de benzen, va fi D_{6h}.

Exemplul 2. Să se stabilească grupul de simetrie a moleculei cloroformului.

Etapa 1. Din examinarea preliminară a figurii se observă că molecula posedă o axă C_3 (fig. 2.15), ceea ce implică mai mult

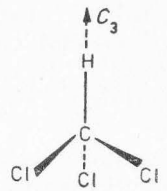


Fig. 2.15. Cloroform (grup C_{3v}).

de 2 elemente de simetrie. Cloroformul va prezenta deci tipul 3 sau 2 de simetrie.

Etapa 3. Molecula nu este liniară. În moleculă nu se poate identifica decît o singură axă C_3 și anume cea care trece prin atomul de carbon și atomul de hidrogen. Tipul de simetrie va fi deci 2.

Etapa 6. În moleculă nu mai există alte axe de rotații în afara axei C_3. Se exclud astfel grupurile D. Nu se pot identifica axe de rotații improprii. Cloroformul va aparține deci grupurilor C_n.

Etapa 7. Molecula nu admite un plan de reflecție σ_H. În schimb admite trei planuri de reflecție σ_V, trecînd printr-un atom de clor și atomul de carbon. Grupul de simetrie va fi C_{3v}.

Exemplul 3. Să se determine grupul de simetrie a ionului de ciclopentadienil (5).

Etapa 1. Molecula de $(CH)_5$ este plană. Grupurile de la colțuri, fiind identice, va admite o axă C_5. Va avea deci un tip superior de simetrie.

Etapa 3. Molecula neputînd fi corelată cu un corp geometric regulat, va face parte din tipul 2 de simetrie.

Etapa 6. Molecula admite o axă C_5, perpendiculară pe planul moleculei, iar în planul moleculei un sistem de 5 axe C_2. Molecula va face parte din grupurile de simetrie D_5.

Etapa 9. Molecula fiind plană va aparține grupului D_{5h}.

Exemplul 4. Să se stabilească grupul de simetrie a dodecaedranului[9,10] (fig. 2.16).

Etapa 1. Dodecaedranul este o hidrocarbură $(CH)_n$, ceea ce indică prezența mai multor elemente de simetrie în moleculă.

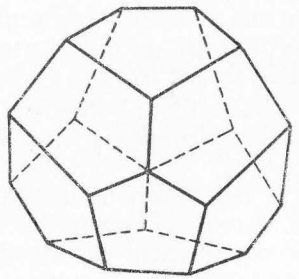


Fig. 2.16. Dodecaedranul.

[9] R. B. Woodward, T. Fukunaga și R. C. Kelly, J. Amer. Chem. Soc., *86*, 3162 (1964).

[10] H. P. Schultz, J. Org. Chem., *30*, 1361 (1965)

Etapa 3. Molecula avînd forma unui corp geometric regulat va face parte din grupul 3 de simetrie.

Etapa 4. Fiecare fațetă a corpului geometric regulat (în total 12 fațete) este constituită din pentagoane regulate. Molecula va admite 12 axe C_5 și va face parte din grupul I.

Etapa 5. Fiind identificate cele 12 operații C_5, se pot ușor observa existența unor planuri de simetrie, ceea ce indică grupul I_h.

2.7. Tabele de multiplicare

Fiecare moleculă poate fi caracterizată prin elementele de simetrie pe care le posedă sau prin operațiile de simetrie care pot fi executate asupra moleculei pentru a obține reprezentări echivalente a acesteia. Pentru a putea distinge operațiile de simetrie specifice simetriei moleculare, ducînd la reprezentări diferite dar echivalente între ele, este necesar să stabilim care este rezultatul a două operații de simetrie executate succesiv (produsul lor). Acest rezultat se poate stabili cu ușurință pentru molecule prezentînd simetrii joase și este destul de greu de recunoscut rapid pentru simetriile mai înalte. Din această cauză, în literatură se găsesc tabelate rezultatele produselor dintre două operații de simetrie, pentru fiecare grup punctual. Asemenea tabele se numesc *tabele de multiplicare*. Structura unor asemenea tabele poate fi descrisă în modul următor.

a. Tabelul are $n + 1$ rînduri și coloane, n corespunzînd numărului de elemente ale grupului.

b. Primul rînd și prima coloană conțin elementele grupului (în acestea fiind inclusă și operația de identitate, E, care ocupă primul loc atît în rînd cît și în coloană).

c. Primul rînd și prima coloană (conținînd fiecare cele n elemente ale grupului) sînt despărțite în tabel de restul elementelor tabelului.

d. Rîndul al doilea și coloana a doua sînt o repetare a rîndului întîi și coloanei întîia. Aceasta rezultă (v. mai jos) din multiplicarea fiecărui element cu operația de identitate.

e. Produsul dintre două elemente ale grupului se găsește la întretăierea rîndului și coloanei corespunzînd celor două elemente din primul rînd și a primei coloane din tabel.

f. Tabelul este constituit după principiul că: *produsul a două operații de simetrie din grup trebuie să dea o altă operație de simetrie din grup*. Din această cauză structura tabelului prezintă un element de simetrie (de ex. o axă de simetrie, v. tabelul 2.1).

TABELUL 2.1.

Tabel de multiplicare pentru grupul C_{2v}

C_{2v}	E	C_2	σ_v'	σ_v''
E	E	C_2	σ_v'	σ_v''
C_2	C_2	E	σ_v''	σ_v'
σ_v'	σ_v'	σ_v''	E	C_2
σ_v''	σ_v''	σ_v'	C_2	E

g. Un alt fapt care rezultă din tabelul 2.1 este că dacă se iau primele două rînduri a primelor două coloane se obține tabelul de multiplicare a unui alt grup, grupul C_2:

C_2	E	C_2
E	E	C_2
C_2	C_2	E

C_s	E	σ_v
E	E	σ_v
σ_v	σ_v	E

O defalcare similară se poate realiza și cu elementele E și σ_v, rezultînd tabelul de multiplicare a grupului C_s. Se spune că grupurile C_2 și C_s sînt *subgrupuri* ale grupului C_{2v}. Dacă se definește *ordinul* unui grup egal cu numărul de elemente din grup, în exemplul ales, ordinul grupului este 4 iar a celor două subgrupuri 2.

Identificarea subgrupurilor dintr-un grup nu este întotdeauna ușoară. Astfel pentru grupul C_{4v}, elementele grupului sînt: E, C_4, $C_4^2 = C_2$, C_4^3, σ_v', σ_v'', σ_d' și σ_d''. Identitatea E formează un subgrup cu fiecare plan de reflecție sau cu operația C_2 (subgrupuri de ordin 2), dar nu formează subgrupuri cu elementele C_4 (considerînd de ex. E și C_4, multiplicarea lui C_4 cu el însuși dă un element diferit, neconținut în primul și al doilea rînd, C_2). Se poate recunoaște însă că grupul C_{2v} este un subgrup al lui C_{4v}.

h. Se observă că grupurile C_2 și C_s au tabele de multiplicare similare în formă. Asemenea grupuri se numesc grupuri izomorfe.

Noțiunea de subgrup este importantă în teoria simetriei compușilor chimici. Pentru multe scopuri, nu este nevoie de considerarea tuturor elementelor de simetrie ale grupului. Astfel, benzenul face parte din grupul D_{6h}. Aplicarea operațiilor de simetrie la pro-

TABELUL 2.2.

Tabel de multiplicare pentru grupul C_{4v}

C_{4v}	E	C_4	C_4^3	C_2	σ_v	σ_v'	σ_d	σ_d'
E	E	C_4	C_4^3	C_2	σ_v	σ_v'	σ_d	σ_d'
C_4	C_4	C_2	E	C_4^3	σ_d	σ_d'	σ_v'	σ_v
C_4^3	C_4^3	E	C_2	C_4	σ_d'	σ_d	σ_v	σ_v'
C_2	C_2	C_4^3	C_4	E	σ_v'	σ_v	σ_d'	σ_d
σ_v	σ_v	σ_d'	σ_d	σ_v'	E	C_2	C_4^3	C_4
σ_v'	σ_v'	σ_d	σ_d'	σ_v	C_2	E	C_4	C_4^3
σ_d	σ_d	σ_v	σ_v'	σ_d'	C_4	C_4^3	E	C_2
σ_d'	σ_d'	σ_v'	σ_v	σ_d	C_4^3	C_4	C_2	E

pleme de teoria orbitalilor moleculari, de ex. în rezolvarea determinantului secular, poate face uz numai de existența subgrupului C_2 din grup[11] sau a subgrupului C_6[12].

2.8. Aplicațiile teoriei grupurilor la probleme de chimie

Aplicațiile teoriei grupurilor la probleme de chimie sînt multiple[5–8,12]. Spațiul rezervat acestui capitol sau chiar al întregii cărți nu permite o tratare adecvată a acestora. Considerăm totuși că cel puțin enumerarea acelor aplicații care au importanță pentru stereochimie trebuie făcută în acest capitol.

2.8.1. *Structuri moleculare*

Identificarea grupului de simetrie corespunzător unei anumite structuri moleculare implică cunoașterea exactă a poziției fiecărui atom din moleculă. Dacă există metode de verificare a alegerii făcute pentru grupul de simetrie admis, aceste metode vor fi totodată metode de verificare a structurii luate în considerare. Există mai multe asemenea metode.

a. Spectroscopia în infraroșu. Numărul frecvențelor fundamentale și intensitatea acestora pot fi prevăzute din proprietățile de

[11] v. de ex. F. Badea, *Mecanisme de reacție în chimia organică*, ed. II-a, Editura Științifică, București, 1973, p. 41.

[12] v. de ex. A. Streitwieser, jr., *Molecular Orbital Theory for Organic Chemists*, J. Wiley, New York, 1961, cap. 3.

simetrie ale moleculelor[5–8]. Aceasta permite identificarea prin aceste metode a unor specii moleculare care altfel nu pot fi observate. Așa cum s-a arătat, etanul eclipsat și etanul intercalat aparțin unor grupuri de simetrie diferite. Din această cauză spectrele lor de absorbție în IR vor fi diferite, ceea ce permite identificarea lor în amestecul de echilibru. Această identificare nu poate fi făcută prin alte metode.

b. Poziții echivalente și poziții speciale. Operațiile de simetrie din grupul de simetrie molecular ne permit să identificăm acele poziții din moleculă care sînt indinstinctibile vizual una față de alta și care sînt echivalente între ele. Orice punct al moleculei care se va afla pe un element de simetrie a moleculei va avea o poziție diferențiată de restul pozițiilor din moleculă, această poziție fiind denumită *poziție specială*. Pozițiile echivalente și pozițiile speciale, prevăzute de simetria moleculară, pot fi identificate atît prin metode fizice, de ex. metode RMN[13,14] cît și prin metode chimice. Prin metoda RMN se identifică echivalența atomilor de hidrogen și deci echivalența unor grupe CH_2 sau CHR. Exemple de recunoaștere experimentală a unor asemenea echivalențe vor fi prezentate în cap. 5.

Pentru un moment, fie de subliniat următorul fapt. Metoda IR, în cazurile în care aceasta poate fi aplicată, dă informații asupra simetriei tuturor speciilor moleculare existente, indiferent de bariera energetică existentă între acestea. Cele mai multe tehnici experimentale, fizice și chimice, înregistrează o simetrie moleculară medie, rezultată prin suprapunerea geometriilor tuturor speciilor moleculare corespunzătoare unei anumite structuri moleculare. Aceasta se datorește faptului că moleculele nu sînt specii rigide și pot suferi schimbări foarte rapide ale geometriilor lor, mult mai rapide decît poate fi înregistrată o anumită proprietate moleculară. Asemenea probleme vor fi discutate mai pe larg în ultimele capitole ale acestei cărți.

2.8.2. *Proprietăți fizice*

Unele proprietăți fizice sînt adînc influențate de gradul de simetrie al moleculei. Dintre aceste proprietăți fie menționat în primul rînd punctul de topire. Punctul de topire al unui cristal

[13] I. Pogany și M. Banciu, *Metode fizice în chimia organică*, Ed. Științifică, București, 1972, pag. 274

[14] L. M. Jackman și S. Sternhell, *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, Pergamon Press, 1969.

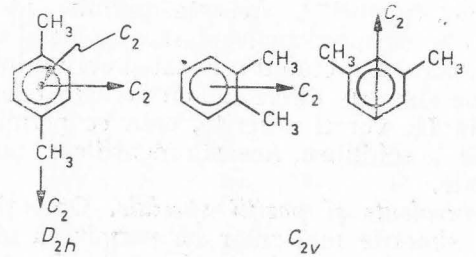


Fig. 2.17. Grupurile de simetrie moleculară ale xilenilor.

reprezintă acea temperatură la care energia cinetică a moleculelor care îl compun egalează energia potențială a rețelii, care tinde să mențină moleculele în punctele fixe din rețea. Această energie va fi cu atît mai mare (și deci punctul de topire mai ridicat) cu cît molecula este mai simetrică. Legat tot de energia potențială a rețelei cristaline, o substanță avînd o energie de rețea cristalină mare (deci p.t. ridicat), va avea tendința să cristalizeze prima dintr-o soluție omogenă conținînd mai multe specii moleculare. Aceste două proprietăți, legate de simetria moleculară, sînt folosite atît în practica cît și în cercetarea chimică.

Astfel, dintre cei trei xileni, *p*-xilenul are simetria cea mai înaltă (D_{2h}). Izolarea *p*-xilenului din amestecul de xileni se face în practică prin înghețare, acesta avînd p.t. cel mai ridicat și tendința de cristalizare cea mai mare.

Un exemplu de un tip diferit este obținerea adamantanului. Schleyer și colab. au studiat echilibrarea hidrocarburilor policiclice în prezență de $AlCl_3$, printre care și echilibrarea tetrahidrodiciclopentadienei[15]. La temperatura camerei, sau puțin deasupra acesteia, singurul proces decelabil este trecerea izomerului *endo* în izomerul *exo* mai stabil (fig. 2.18). Ridicînd temperatura de izomerizare,

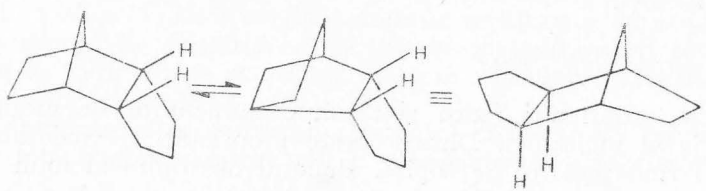


Fig. 2.18. Izomerizarea *endo-exo* a tetrahidrodiciclopentadienei.

[15] P. von R. Schleyer și M. Donaldson, J. Amer. Chem. Soc., *82*, 4645 (1960).

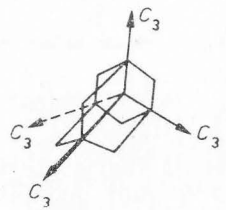


Fig. 2.19. Adamantanul (Grup T_d).

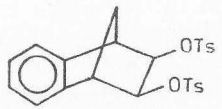
se constată obținerea unui mare număr de produși din care cristalizează un produs cu p.t. foarte ridicat (270°), izomer cu hidrocarbura inițială ($C_{10}H_{16}$). Acest punct de topire, neobișnuit pentru o hidrocarbură cu numai 10 atomi de carbon în moleculă, precum și tendința mare de cristalizare a acestei hidrocarburi, a constituit primul indiciu asupra structurii acesteia. Această substanță trebuia să prezinte o simetrie deosebit de ridicată în raport cu alte hidrocarburi avînd formula moleculară $C_{10}H_{16}$, și o asemenea hidrocarbură nu putea fi decît adamantanul (fig. 2.19). După cum rezultă din figură, o asemenea moleculă face parte din grupul T_d, avînd toate elementele caracteristice de simetrie ale metanului. După cum se va arăta în capitolul următor, înrudirea cu metanul nu este numai formală, unele din proprietățile adamantanului fiind comune cu cele ale metanului. Descoperirea acestei reacții de izomerizare (care este probabil una dintre cele mai drastice reacții de acest fel) a constituit ulterior o cale foarte comodă de studiu a derivaților de adamantan, unii dintre aceștia găsindu-și în foarte scurt timp aplicații practice[16].

O altă proprietate fizică legată de grupul de simetrie molecular este activitatea optică. Acest aspect va fi tratat în detaliu în cap. 3 și în parte în cap. 5. Pentru moment, fie menționat faptul că activitatea optică nu este legată de absența oricărui element de simetrie din moleculă. Ciclopropanii *trans*-1,2-disubstituiți (v. fig. 2.10) sînt simetrici, posedînd o axă C_2. Cu toate acestea, se poate ușor constata că imaginea în oglindă a acestor derivați nu este superpozabilă cu reprezentarea inițială, drept care asemenea derivați pot prezenta activitate optică. În capitolul următor se va indica condiția minimă de simetrie pentru ca o moleculă să prezinte sau nu activitate optică.

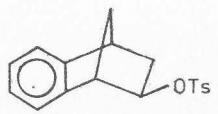
[16] P. von R. Schleyer și R. C. Fort, Chem. Rev., *64*, 272 (1964).

2.8.3. *Reactivitatea chimică*

Cu cît vor fi mai multe poziții reactive echivalente într-o moleculă, cu atît reactivitatea chimică a speciei moleculare va fi mai mare. La benzen, o moleculă foarte stabilă din punct de vedere electronic, reactivitatea ar fi mult mai mică dacă cele șase poziții ale acestuia nu ar fi perfect echivalente între ele. Un alt tip de exemplu este solvoliza ditosilatului **7**, care din punct de vedere electronic ar trebui să decurgă în prima etapă mai lent decît solvoliza tosilatului **8**[17], datorită efectului inductiv al grupei OTs. În realitate decurge mai rapid[18].



7



8

Aceasta se datorează simetriei mai înalte a lui **7**(C_s) decît a lui **8** (C_1), care face ca cele două grupe OTs să fie chimic echivalente între ele.

În absența altor factori (tensiuni interne etc.), formarea speciei celei mai simetrice este favorizată prin entropia de reacție. Simetria influențează, în aceeași accepțiune, vitezele de reacție, prin favorizarea stării de tranziție de simetria cea mai înaltă. Astfel, adiția de halogen la dubla legătură alchenică poate decurge în sensul formării unui complex σ sau π. Reacția preferă să adopte ultima cale[19] prin faptul că un complex π nu modifică esențial simetria locală inițială a dublei legături.

Alte aspecte a modificării reactivității chimice, funcție de simetria inițială a substratului și stării de tranziție vor fi tratate în ultimul capitol al acestei cărți.

[17] D. V. Braddon, G. A. Wiley, J. Dirlan și S. Winstein, J. Amer. Chem. Soc., *80*, 1901 (1968)

[18] H. Tanida și T. Tsushima, Tetrahedron Letters, *1969*, 3647.

[19] v. de ex. F. Badea, *Mecanisme de reacție în chimia organică*, ed. II-a, Ed. Științifică, București, 1973, secțiunea 2.1; a) cap. 11.

2.8.4. *Simetria orbitalilor moleculari*

Principiile de simetrie, expuse mai sus, pot fi aplicate și orbitalilor moleculari sau atomici. Un orbital atomic *s* va avea simetria perfectă a unei sfere. Un orbital 2*p*, datorită semnelor diferite a celor doi lobi, va admite o singură axă de rotație trecînd prin centrul acestora și un plan de simetrie conținînd această axă.

Simetria orbitalilor de antilegătură este diferită de cea a orbitalilor de legătură. Există numeroase reacții chimice în care trebuie

TABELUL 2.3.

Caracteristicele grupurilor de simetrie. Simbolistica acestora

Nr. crt.	Nr. elementelor	Natura elementelor din grup	Simbolistica grupului: Schönfliess	Simbolistica grupului: Hermann-Mauguin
1	1	$C_1 = E$	C_1	1
2	2	C_2; E	C_2	2
3	3	$2C_3$; E	C_3	3
4	n	$(n-1)C_n$; E	C_n	n
5	2	$\sigma = S_1$; E	C_s	$\bar{2}$ sau m
6	2	$i = S_2$; E	C_i	$\bar{1}$
7	6	$2C_3$; $3S_6$; E	S_6	$\bar{3}$ $\bar{4}$
8	4	C_2; $C_4^3 = S_4^3$; S_4; E	S_4	4
9	4	C_2; σ_H; i; E	C_{2h}	$2/m$
10	6	$2C_3$; σ_H; $2S_3$; E	$C_{3h} = S_3$	6 sau $3/m$
11	8	$2C_4$; C_2; $2S_4$; i; σ_H; E	C_{4h}	$4/m$
12	12	$2C_6$; $2C_3$; C_2; $S_2 = i$; $2S_6$; $2S_3$ σ_H; E	C_{6h}	$6/m$
13	4	C_2; $2\sigma_v$; E	C_{2v}	$mm2$
14	6	$2C_3$; $3\sigma_v$; E	C_{3v}	$3m$
15	8	$2C_4$; C_2; $2\sigma_v$; $2\sigma_d$; E	C_{4v}	$4mm$
16	4	$3C_2$; E	D_2	222
17	8	$2C_4$; $C_4^2 = C_2'$; $2C_2$; $2C_2''$; E	D_4	422
18	8	$3C_2$; $3\sigma_H$; i; E	D_{2h}	mmm
19	16	$2C_4$; $C_4^2 = C_2$; $2C_2'$; $2C_2''$ $2\sigma_v$; $2\sigma_d$; σ_H i; $2S_4$; E	D_{4h}	$4/mmm$
20	8	$3C_2$; $2\sigma_d$; $2S_4$; E	D_{2d}	$\bar{4}2m$
21	24	$4C_3$; $4C_3^2$; $3C_2$; $3S_4$; $3S_4^3$; $6\sigma_d$; E	T_h	$m3$
22	48	$6C_4$; $8C_3$; $9C_2$; $6S_4$; $8S_3$; $3\sigma_H$ i; $6\sigma_d$; i; E	O_h	$m3m$

să se țină seama de simetria orbitalilor moleculari implicați în reacție[19a, 20, 21].

Rezolvarea ecuațiilor seculare corespunzătoare unei anumite geometrii moleculare face la rîndul ei apel la proprietățile de simetrie moleculară. Pe drept cuvînt se poate spune că simetria este indisolubil legată de proprietățile moleculare ale substanței.

2.9. Probleme

1. Arătați ce alți compuși organici, în afara celor prezentați în fig. 2.1., prezintă structuri corespunzătoare unor figuri sau corpuri geometrice regulate.

2. Considerați toate elementele de simetrie prezente în cadrul unui triunghi echilateral ABC. Arătați care va fi produsul a două operații de simetrie, pentru fiecare operație de simetrie considerată. Care dintre rezultatele acestor operații de multiplicare va da o nouă operație în grupul punctual corespunzător și care rezultate vor reprezenta operații echivalente în grup?

3. Să se arate prin ce se va schimba simetria triunghiului echilateral de la punctul precedent, dacă vom admite că acesta nu este plan și are o anumită grosime d?

4. Să se găsească cît mai multe exemple de compuși chimici posedînd simetria corpului geometric din problema 3.

5. Arătați din ce cauză operația de identitate trebuie considerată drept o operație de simetrie în grupul punctual de simetrie.

6. O moleculă organică posedă o axă de simetrie C_7. Ce condiții structurale se impun unei asemenea molecule? Dați un exemplu. Arătați ce alte axe de rotații vor trebui conținute în axa principală C_7. Ținînd seama de geometria pe care va trebui să o admită o asemenea moleculă, ce alte axe de rotații vor mai fi prezente în moleculă?

7. Să se determine toate axele de rotație din anionul de ciclopentadienil.

8. Arătați că o moleculă prezentînd un plan de simetrie va poseda și o axă S_1.

9. Arătați că în toate grupurile de simetrie enumerate în secțiunea 2.5, numai grupurile $C_n (n = 1, 2, ,3 \ldots)$ nu posedă o axă S_n.

[20] R. B. Woodward și R. Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry*, Verlag Chemie GmbH, Academic Press, 1970.

[21] N. D. Epiotis, J. Amer. Chem. Soc., *94*, 1924 (1972).

Căutați exemple pentru cît mai multe valori n. Ce concluzii trageți cu privire la proprietățile de simetrie și activitatea optică? (v. răspunsul parțial la această problemă la p. 107).

10. Explicați următoarele puncte de topire ale pentanilor izomeri:

p. t.	$CH_3(CH_2)_3CH_3$;	$(CH_3)_2CHCH_2CH_3$;	$(CH_3)_4C$
	$-129°$	$-159{,}6°$	$-19{,}6°$

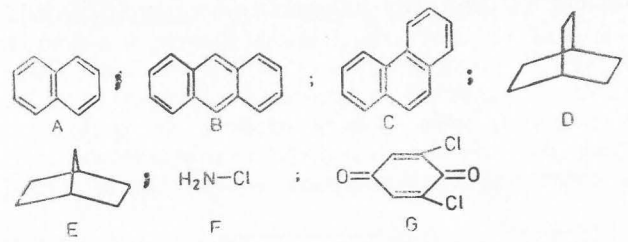
Să se găsească o explicație și pentru diferențele de p.t. observate (de ce diferența între neopentan și ceilalți pentani este mult mai mare decît diferența între n-pentan și i-pentan). Ce concluzie se poate trage cu privire la simetria unei grupe CH_3?

11. Arătați din ce cauză hidrocarburile cu catenă normală se găsesc în cristal numai în conformația zig-zag?

12. Arătați toate operațiile de simetrie corespunzătoare grupului de simetrie S_8.

13. Demonstrați că grupul S_3 corespunde grupului C_{3h}.

14. Din ce grupuri de simetrie vor face parte următoarele specii moleculare:



15. Ce simetrie va prezenta porfirina în următoarele două ipoteze:

a. Atomii de hidrogen vor fi localizați la atomii de azot din două nuclee pirolice opuse.

b. În moleculă are loc un proces rapid de echilibrare tautomeră a celor patru inele pirolice și pirolenice.

16. Arătați că inactivitatea optică a acidului *mezo*-tartric se datorește atît unei compensații intramoleculare cît și intermoleculare.

17. Benzenul are o simetrie D_{6h}. Se cere:

a. Arătați care sînt toate elementele de simetrie caracteristice din grup.

b. Ce elemente de simetrie caracteristice moleculei benzenului vor dispare în următoarele patru situații:

i) Un atom de hidrogen este înlocuit cu o grupă monovalentă.

ii) Se înlocuiesc doi atomi de hidrogen cu grupe monovalente; în ce poziții trebuie plasate acestea pentru a se conserva maximum din simetria inițială?

iii) Se plasează trei grupe monovalente.

iv) Ce simetrie va avea hexafluorbenzenul? dar hexahidroxibenzenul? Ce diferență privind simetriile acestor doi derivați hexasubstituiți se poate anticipa?

18. Ce simetrie va prezenta: a) naftalina, b) o naftalină alfa-monosubstituită, c) o naftalină beta-monosubstituită, d) cele trei chinone derivînd de la naftalină.

19. În ce grup de simetrie face parte: a) tetraedranul, b) cubanul, c) ionul de fenoniu simplu (spirociclopropilbenzeniu, v. citat[11] p. 267), d) ciclopropanul protonat (v. citat[11] p. 242, 245, 533), e) neopentanul.

20. Considerînd adiția halogenilor la dubla legătură alchenică, arătați în ce cazuri, în urma reacției, se produc modificările minime în simetria alchenei inițiale: a) formare de ion de haloniu, b) formare de carbocation alfa-halogenat. Ce concluzii veți trage de aici?

CAPITOLUL 3

Nomenclatura stereochimică

3.1. Importanța unei nomenclaturi stereochimice adecvate

Chimia organică nu s-ar fi putut dezvolta în ritmul în care s-a dezvoltat dacă nu s-ar fi stabilit încă de la sfîrșitul secolului trecut un sistem rațional, cu reguli precise, de denumire a compușilor organici. În urma Conferinței de la Geneva a fost adoptată *Nomenclatura de la Geneva* care ulterior a suferit completări și modificări propuse de *Uniunea internațională de chimie pură și aplicată* (IUPAC) pe măsură ce descoperirea de compuși noi ridica probleme de nomenclatură necuprinse în prescripțiile inițiale[1]. Principiul fundamental al nomeclaturii chimice este: *denumirea trebuie să fie cît mai clară și completă pentru a permite oricărui specialist, pe baza acestei denumiri, să poată transcrie corect structura moleculară.* Rezultă de aici că sistemul de nomenclatură trebuie să fie rațional, că între structura moleculară, pe de o parte, și denumirea moleculei respective sau modul de formulare a acesteia (formule chimice, modele mecanice etc.) trebuie să existe o corespondență biunivocă riguroasă:

STRUCTURA MOLECULARĂ	⇔	MODELUL (FORMULA)	⇔	NOTAȚIA (DENUMIREA)

Pentru transcrierea completă a unei structuri, dacă este cazul, în denumire trebuie cuprinse și informațiile necesare privind geometria acesteia. La normele de nomenclatură chimică trebuie deci adăugate norme sau convenții de nomenclatură stereochimică.

Stereochimia, așa cum s-a arătat, nu a devenit o preocupare majoră a chimiei organice decît în ultima vreme. Din această cauză

[1] C. D. Nenițescu I. P. Cantuniari, I. G. Dinulescu, *Nomenclatura chimiei organice*, Ed. Academiei, București, 1960.

nu au existat multă vreme simboluri stereochimice de nomenclatură adecvate pentru toate tipurile de stereoizomerie (v. p. 49). Mai mult, în momentul de față sînt în uz două convenții, una tradițională și o a doua convenție, introdusă relativ recent (v. secțiunea 3.4), care este în spiritul regulilor IUPAC, fiind rațională. Folosirea celor două tipuri de convenții este, pentru moment, concomitentă în literatură. Aceasta impune cunoașterea în egală măsură a celor două convenții de către toți cei interesați în probleme de stereochimie. Înainte de a cunoaște cele două tipuri de convenții, trebuie arătat faptul că problemele de nomenclatură nu se pun în egală măsură pentru cele două tipuri de izomeri sterici cunoscuți (v. p. 52).

Diastereoizomeria a fost definită drept acea izomerie sterică în care distanțele între atomii indirect legați între ei diferă de la un izomer la altul. De aici, posibilitatea determinării prin măsurători fizice a diferențelor în geometria diastereoizomerilor (distanțe de nelegătură interatomice, unghiuri diedrice etc.), diferențe care cu ajutorul prefixelor pot fi destul de clar marcate în denumire (de ex. *cis* și *trans*).

În cazul *enantiomerilor* toți parametrii structurali determinabili prin măsurători fizice (distanțe interatomice, unghiuri) sînt identice la cei doi enantiomeri. Singura proprietate fizică care îi diferențiază este activitatea optică și între aceasta și configurația absolută a enantiomerului nu există o legătură directă. Nefiind cunoscute configurațiile absolute, multă vreme cei doi enantiomeri au fost desemnați cu prefixele (+) sau (−), indicînd sensul rotației, uneori prin *d* (= *dexter*) sau *l* (= *laevus*), avînd aceleași semnificații[2]. Desigur că introducerea în denumirea compusului optic activ a unuia sau a celuilalt prefix nu va permite recunoașterea geometriei exacte a enantiometului. Acest fapt apare deosebit de clar în exemplul celor doi acizi lactici, acidul (+)-lactic și (−)-lactic (fig. 3.1), fiecărei structuri redate putînd să-i corespundă atît o denumire cît și cealaltă.

Convenția aceasta, atribuită lui van't Hoff, deși nerațională din punctul de vedere a principiilor nomenclaturii chimice, este folosită și astăzi; în acest caz simbolistica (+) — (−), dacă nu este însoțită și de alte prefixe ajutătoare, nu are nici o valoare stereochimică, aceasta indicînd numai proprietatea optică (rotație

[2] v. G. Wittig, *Stereochemie*, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig 1930, p. 18, 57; G. Bruckner, *Szervés Kémia*, Budapest, 1961, vol. I/1 p. 353

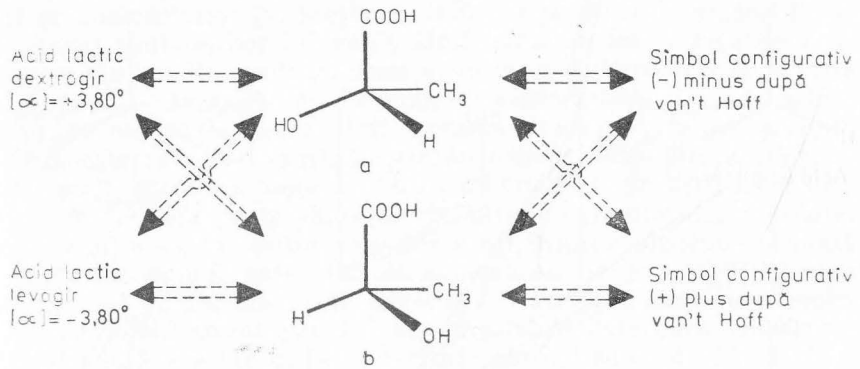


Fig. 3.1. Ambiguitatea utilizării simbolurilor (+) și (−) ale lui van't Hoff în cazul acizilor lactici.

pozitivă sau negativă a planului luminii polarizate) a compusului respectiv. În unele cazuri, dacă se cunoaște configurația absolută a compusului chimic al substratului inițial, sensul rotației produsului de reacție poate da indicații și asupra configurației acestuia[3].

Imposibilitatea cunoașterii configurației absolute din rotațiile specifice ale planului luminii polarizate a creat numeroase confuzii în trecut. Soluția (de fapt singura posibilă la acea dată) a fost găsită de E. Fischer în 1891[4], în celebrele sale studii privind stereochimia monozaharidelor. Acesta stabilise exact[5] structura glucozei dextrogire iar cu ajutorul modelelor a recunoscut faptul că atomii de carbon echidistanțați de capetele moleculei trebuie comparați între ei, adică atomii 5 și 2 pe de o parte și atomii 3 și 4, pe de altă parte. Aceasta l-a dus la scrierea a două formule din care a ales una arbitrară drept corespunzînd glucozei dextrogire.* Prin reacții chimice, care nu atacă atomul de carbon asimetric, configurația acestui atom de carbon se va păstra, ceea ce va permite stabilirea unor înrudiri configurative. Fischer[4] a utilizat prefixele *d* și *l* pentru a arăta asemenea înrudiri, indiferent de semnul rotației. Astfel glucoza dextrogiră și fructoza levogiră le-a însemnat

[3] v. F. Badea, *Mecanisme de reacție în chimia organică*, Ed. II-a, Editura Științifică, București, 1973, p. 176.

[4] E. Fischer, Ber. dtsch. chem. Ges., *24*, 2683 (1891)

[5] E. Fischer, Ber. dtsch. Chem. Ges., *24*, 1836 (1891)

* În convenția adoptată de Fischer au existat 50% șanse ca configurația absolută să nu corespundă alegerii făcute. Rezultatele ulterioare au confirmat-o totuși!

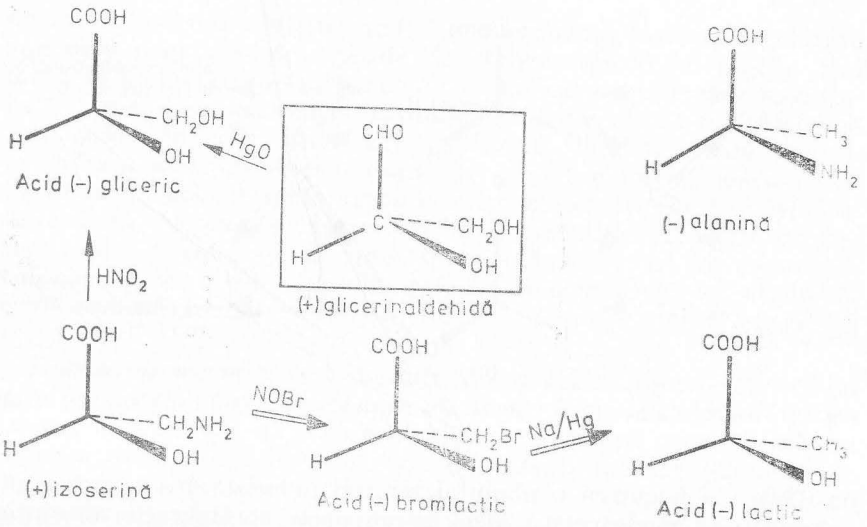


Fig. 3.2. Înrudiri configurative cu (+)-glicerinaldehidă.

cu *d*-glucoză, respectiv *d*-fructoză, ştiindu-se că şi aceasta din urmă[6] poate fi transformată în mai multe etape în acid *mezo*-tartric. El a folosit însă în stabilirea acestor înrudiri configurative glucoza[4] dextrogiră care este totuşi un compus mult prea complicat structural. Cu toate acestea, printr-o serie de degradări Wohl, glucoza poate fi transformată în glicerinaldehida dextrogiră, ceea ce indică apartenenţa sa la aceeaşi grupă configurativă ca şi glucoza. După propunerea lui Rosanoff[7] glicerinaldehida, fiind structural mai simplă, poate fi utilizată în locul glucozei dextrogire în stabilirea înrudirilor configurative, un exemplu fiind dat în fig. 3.2.

Desigur că între cele două propuneri de determinări a înrudirilor configurative nu există contradicţii. Ambele duc la stabilirea unor *configuraţii relative*, ceea ce a jucat un rol foarte important în chimia unor compuşi naturali (hidraţi de carbon[8], aminoacizi[9] etc.). De asemenea este cert că pentru transcrierea corectă a geometriei moleculare, nici prefixele utilizate de Fischer, nici modificarea acestora propusă ulterior (v. secţiunea 3.2), nu poate fi de ajutor. Ca şi în cazul simbolurilor lui van't Hoff, simbolistica bazată pe convenţia Fischer-Rosanoff nu corespunde unor legături biunivoce între structură — formulă sau formulă — simbolistică. Spre deosebire însă de convenţia van't Hoff, aceasta are avantajul că permite recunoaşterea acelor derivaţi care au aceleaşi configuraţii relative. Mai mult, stabilirea unor înrudiri configurative, de tipul celor arătate în fig. 3.2 poate duce la stabilirea configuraţiilor absolute, cu condiţia ca cel puţin una din configuraţiile absolute a unuia din toţi compuşii care apar în schemă să fie cunoscută. Astfel, bazîndu-se pe o anomalie de difracţie de raze X în cazul unor molecule conţinînd atomi grei, Bijvoet şi colab.[10] determină configuraţia absolută a acidului (+)—tartric (folosind sarea de Rb şi Na a acestuia). Cum acidul tartric dextrogir fusese înrudit configurativ atît cu hidraţii de carbon cît şi cu glicerinaldehida dextrogiră[11] toate înrudirile configurative bazate pe convenţia Fischer-Rosanoff folosesc şi la stabilirea configuraţiilor absolute. Şansa (sau intuiţia genială a lui Fischer) a făcut ca aceste configuraţii absolute să corespundă cu configuraţiile relative admise anterior. Ceva mai tîrziu s-a determinat, folosind aceeaşi metodă, configuraţia absolută a unui aminoacid[12a] (v. fig. 3.3), confirmîndu-se astfel şi corespondenţa între configuraţiile relative şi configuraţiile absolute din această clasă de substanţe. Se cunosc astăzi mai multe metode de determinare a configuraţiilor absolute (v. cap. 4). Una dintre acestea, bazîndu-se pe dicroismul circular[12b], s-a dovedit a fi deosebit

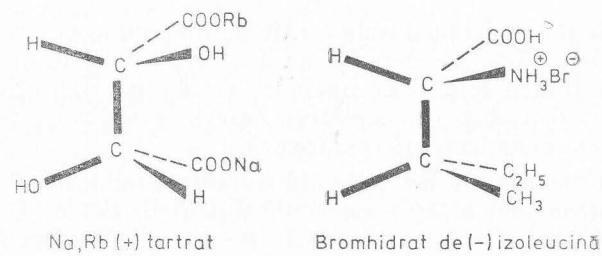


Fig. 3.3. Exemple de derivaţi cărora li s-a stabilit configuraţia absolută cu ajutorul difracţiei de raze X.

[6] H. Kiliani, Ber. dtsch. chem. Ges., *14*, 2530 (1881)
[7] M. A. Rosanoff, J. Amer. Chem. Soc., *28*, 114 (1906).
[8] W. W. Pigman, *The Carbohydrates*, Academic Press, New York 1957.
[9] S. W. Fox şi J. S. Foster, *Introduction to Protein Chemistry*, Wiley & Sons, New York, 1957, cap. 2—5).
[10] J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman şi J. van Bommel, Nature, *168*, 271 (1951).
[11] C. D. Nenitzescu, J. Chem. Educ., *34*, 147 (1957).
[12] a. J. Trommel şi J. M. Bijvoet, Acta crystallogr., *7*, 703 (1954).
b. N. Harada şi K. Nakanishi, Accounts Chem. Res., *5*, 257 (1972).

de utilă în studiul unor produşi naturali de tipul steroizilor. Se apreciază[13] că numărul compuşilor a căror configuraţie absolută este cunoscută este de peste două sute.

Cunoaşterea configuraţiilor absolute poate permite adoptarea unui sistem raţional de desemnare a enantiomerilor, ceea ce s-a şi făcut (v. p. 119). Sistemul raţional de simbolizare stereochimică poate fi adaptat şi la denumirea acelor compuşi pentru care se cunosc numai configuraţiile relative (v. p. 126). Numărul relativ mare de simboluri stereochimice folosit în prezent, atît tradiţionale cît şi raţionale, impune o atentă considerare a convenţiilor de notaţie în fiecare sistem în parte.

3.2. Convenţia de proiecţie Fischer; Convenţia D — L

Întreaga literatură stereochimică s-a axat timp de cîteva decenii pe convenţia de reprezentare şi specificare a enantiomerilor propusă de Fischer[14]. Această convenţie stă la baza nomenclaturii folosite şi astăzi în clasa monozaharidelor[8, 15] şi în parte şi a aminoacizilor[9]. Deşi folosirea acesteia a fost şi este încă atît de largă, se constată adesea confuzii în modul ei de aplicare[11, 16], ceea ce impune o sistematică prezentare a acesteia.

3.2.1. Convenţia de proiecţie Fischer

Formulele de proiecţie Fischer, atît de bine cunoscute din chimia hidraţilor de carbon, se depărtează destul de mult de la realitate. Pentru a ne fi utile în a ne da imaginea reală a configuraţiei moleculare vom analiza etapele necesare transcrierii acestora, pornind de la o geometrie moleculară cunoscută.

Cazul cel mai simplu îl reprezintă o moleculă conţinînd un singur atom de carbon asimetric în moleculă (fig. 3.4). Pentru transcrierea formulei de proiecţie în acest caz se parcurg trei etape şi anume: a) Tetraedrul reprezentînd molecula asimetrică (fig. 3.4. a) se

[13] S. Neidle, D. Rapers şi H. Allen, J. Chem. Soc. (C), *1970*, 234.
[14] F. Ebel, în *Stereochemie* ed. K. Freudenberg, F. Deuticke, Leipzig, 1932, p. 592.
[15] IUPAC, *Tentative Rules for Carbohydrate Nomenclature*, Cotswold Oxford, 1970.
[16] v. de ex., R. S. Cahn, J. Chem. Educ., *41*, 116 (1964).

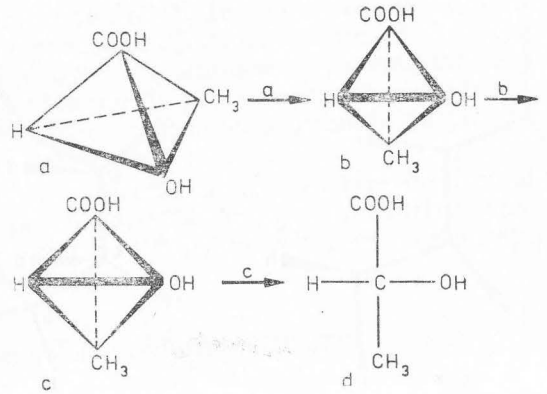


Fig. 3.4. Transcrierea formulelor de proiecţie în cazul unui derivat (acid lactic) conţinînd un singur atom de carbon asimetric.

orientează astfel ca muchea unind substituenţii cei mai voluminoşi (în cazul de faţă COOH şi CH_3) să fie cît mai depărtată de privitor. b) Noua reprezentare a tetraedrului (b) se transcrie cît mai simetric posibil, astfel ca muchiile unind cele două perechi de substituenţi să se întretaie în centrul figurii rezultate. Se obţine o *formulă perspectivică schematizată* (c). c) Se transcrie formula de proiecţie Fischer (d), omiţînd din formula perspectivică schematizată (c) muchiile care nu corespund unor legături chimice. În centru se plasează atomul de carbon asimetric.

Cazul mai complicat corespunde moleculelor posedînd mai mulţi atomi de carbon asimetrici în moleculă. Vom lua ca exemplu o moleculă avînd patru atomi de carbon asimetrici într-o catenă principală de şase atomi de carbon (fig. 3.5). În acest caz sînt necesare cinci etape şi anume: a) Se scrie formula perspectivică a conformaţiei celei mai probabile a catenei atomilor de carbon (v. p. 198) care corespunde unei conformaţii în zig-zag, avînd atomii de carbon ai catenei în acelaşi plan (A). b) Se roteşte catena astfel încît atomii catenei principale să rămînă în plan iar atomii de la capete să ajungă în poziţia cea mai apropiată posibilă (B)*. c) Orientarea B este astfel răsucită încît planul conţinînd atomii de carbon să

* În procesul imaginar de transformare a lui A în B (fig. 3.5) au loc rotaţii libere în jurul unor legături C—C. Acest proces poate avea loc şi în realitate. În mod similar transformarea lui B în C reprezintă o translaţie a moleculei, de asemenea posibilă. Etapele *a* — *c* pot fi deci reale.

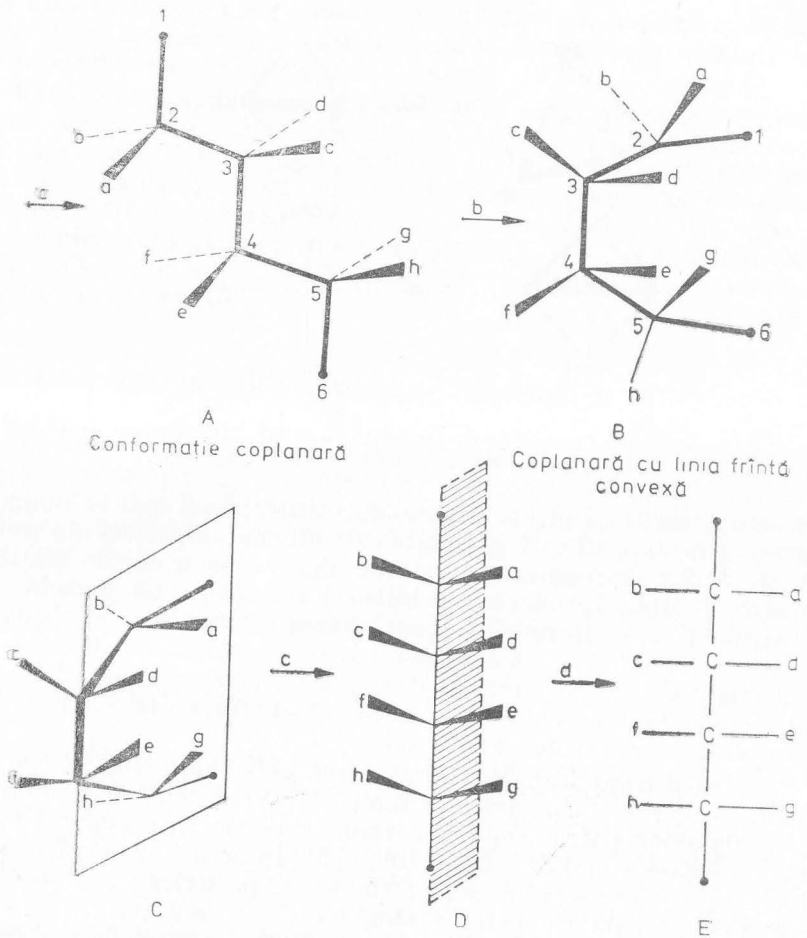


Fig. 3.5. Transcrierea formulelor de proiecție în cazul unor derivați conținînd o catenă de șase atomi (4 atomi de carbon asimetrici).

devină perpendiculari pe planul hîrtiei, convexitatea liniei frînte determinată de atomii de carbon fiind îndreptată spre privitor iar atomii de la capetele catenei în spatele planului hîrtiei (C). d) Se lărgesc unghiurile de valență C—C—C pînă la 180° astfel ca toți atomii de carbon să ajungă la intersecția dintre planul care îi conține și planul hîrtiei (D)*. În figura rezultată, atomul de carbon *l* (conform nomenclaturii raționale admise[1,17]) se găsește în vîrf, substituenții a, d, e, g găsindu-se în dreapta iar substituenții b, c, f, h în stînga planului de proiecție. e) Se proiectează această aranjare în planul hîrtiei, obținîndu-se formula de proiecție Fischer (E) pentru acest caz general.

Formulele de proiecție, spre deosebire de formulele perspectivice**, nu pot fi rotite decît în planul hîrtiei. Orice altă rotație în afara acestui plan*** poate schimba configurația atomilor redată prin aceste formule.

3.2.2. Convenția de simbolizare D—L

Formulele perspectivice ale lui Fischer permit transcrierea diferită a celor două forme enantiomere ale unui compus optic activ. Aceasta creează posibilitatea unei simbolizări diferite a stereoizomerilor, simbolizare care să nu depindă de sensul rotației luminii polarizate. La început, Fischer nu a acordat prea mare grijă simbolizării acestor enantiomeri, folosind semnele *d* și *l*, fie pentru a arăta apartenența la aceeași serie optică, indiferent de sensul de rotație a enantiomerului[4], fie folosind aceleași litere pentru a indica această rotație****. Această folosire diferită a celor două prefixe *d* și *l* apare

* Procesul de transformare a lui C în D, spre deosebire de primele procese din fig. 3.5, este un proces pur imaginar. El a fost imaginat de Fischer pe baza modelelor de care dispunea la acea dată. Acestea fuseseră inventate de Friedländer (Ber. dtsch. chem. Ges., *23*, 372 (1890)) și care fiind din cauciuc puteau fi deformate în acest sens.

[17] I U P A C, *Nomenclature in Organic Chemistry, Section B*, Butterworths, London, 1957.

** Compară de ex. procesele a) b) din fig. 3.4 și procesele b) c) din fig. 3.5.

*** Rotirea cu 180° a formulei de proiecție E din fig. 3.5, ținînd seama de etapele de realizare a acesteia, este echivalentă în formula perspectivică C cu inversarea substituienților de la cei patru atomi asimetrici, deci cu inversarea configurației la acești atomi[18]. Aceasta rezultă din faptul că în transcrierea formulei perspectivice în formulă de proiecție, atomii de la capetele catenei trebuie situați întotdeauna cît mai departe de privitor.

[18] G. W. W h e l a n d, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, New York, 1960, secțiunea 7.7; v. și citat [2b] p. 341.

**** În aceeași lucrare, [4] Fischer folosește pentru glucoză și fructoză simbolul *d* pentru a arăta apartenența la aceeași configurație a atomului cel mai depărtat de grupa carbonil, folosind însă simbolul *d* pentru arabinoza dextrogiră (care face parte din seria L), deși formulele sale de proiecție sînt corecte. El considera însă că formulele sale de proiecție sînt suficient de clare pentru a elimina confuziile.

în multe lucrări din acea vreme, creînd astfel o importantă sursă de confuzii.

Pentru eliminarea acestor confuzii, Rosanoff[7] propune literele δ şi λ drept simboluri configurative, distingîndu-se astfel de simbolurile *d* şi *l* care puteau arăta şi sensul de rotaţie. Wohl[19] şi Freudenberg[20], mai tîrziu, au înclinat totuşi pentru folosirea acestor simboluri, recomandînd ca acestea să fie utilizate numai în sens configurativ. În urma unor propuneri ulterioare[21,22] s-a adoptat folosirea literelor *D* şi *L*, atît pentru eliminarea confuziilor în desemnarea configuraţiilor posibile cît şi pentru păstrarea tradiţiei, dacă nu în scris, cel puţin în exprimare!

Convenţia de simbolizare $D - L$ prevede: *Dacă în formula de proiecţie Fischer a unui compus de tip* R_1CHX-R_2* *gruparea* X *este situată la dreapta, configuraţia respectivă va primi simbolul D; în caz contrar, simbolul configurativ va fi L.* Un exemplu este arătat în fig. 3.6.

Între sensul rotaţiei unui compus optic activ şi configuraţia acestuia neexistînd întotdeauna o relaţie precisă[3], este evident că nu va exista o corespondenţă între simbolurile stereochimice *D* şi *L* şi rotaţiile specifice observate. Acest fapt a fost observat de îndată ce s-a simţit necesitatea introducerii unor notaţii configurative în nomenclatura compuşilor organici. Wohl şi Momber[23] au subliniat acest fapt deosebit de clar în cazul aldehidei şi acidului gliceric. Cei doi compuşi rezultă unul din altul fără ca atomul de

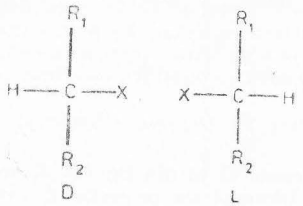
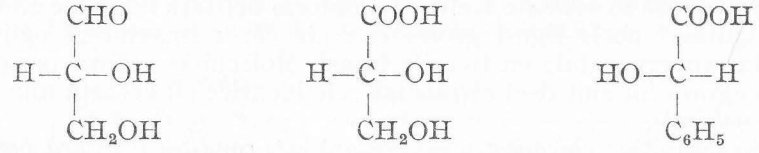


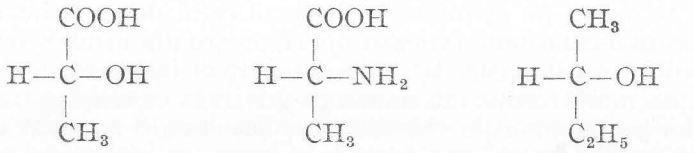
Fig. 3.6. Convenţia de simbolizare $D - L$.

[19] A. Wohl şi R. Schellenberg, Ber. dtsch. chem. Ges., *55*, 1404 (1922).
[20] A. Wohl şi K. Freudenberg, Ber. dtsch. chem. Ges., *56*, 309 (1923).
[21] C. S. Hudson, J. Chem. Educ., *18*, 353 (1941)
[22] W. Klyne, Chem & Ind., *1951*, 1022.
* Desemnarea seriei *D* sau *L* depinde de alegerea grupelor R_1 şi R_2. Aceasta se face în general conform regulilor de nomenclatură admise[1,17]. Din motive tradiţionale, totuşi, pentru hidraţii de carbon, grupa R_2 este considerată grupa de alcool primar, cea mai depărtată de grupa CHO.
[23] A. Wohl şi F. Momber, Ber. dtsch. chem. Ges., *50*, 455 (1917).

carbon asimetric să fie atacat (deci au aceeaşi configuraţie la acest atom); aldehida glicerică dextrogiră dă însă naştere la acidul gliceric levogir. Cîteva neconcordanţe de acest tip sînt arătate mai jos:



D-(+)-glicerin-aldehidă Acid *D*(−)-gliceric Acid *L*(+)-mandelic



Acid *D*(−)-lactic *D*(−)-alanină *D* (+)-butanol

Convenţia *D* şi *L* este o convenţie neraţională de nomenclatură prin faptul că fiind dată denumirea substanţei chimice, aceasta nu poate fi scrisă fără alte informaţii, pe care le-am avea în afara denumirii sistematice**. Nu este de mirare deci faptul că această convenţie tinde să fie înlocuită cu una mai raţională.

* Acidul *D*-gliceric, în ciuda celor mai multe afirmaţii din cărţi şi manuale de chimie organică (inclusiv în cartea de faţă), este dextrogir (v. de ex., *Dictionary of Organic Compounds*, I. Heilbron şi H. M. Bunbury, ed., London 1946, vol. 2). Datorită instabilităţii sale şi a greutăţilor de izolare, se măsoară puterea rotatorie a soluţiilor sale apoase în care rezultă. În aceste soluţii se găseşte anionul corespunzător, care este puternic levogir. În felul acesta, afirmaţiile cu privire la inversarea sensului rotaţiei nu sînt complet false.

** Convenţia $D - L$ apare cea mai neraţională la compuşi conţinînd mai mulţi atomi de carbon asimetrici în moleculă. Este interesant că tocmai la unii dintre aceştia (zaharurile) convenţia se va mai menţine.

În acest caz diferenţierea între atomii de carbon ai moleculei este desemnată de partea nesistematică din denumirea semiraţională a moleculei (v. citat[1] p. 9), partea raţională a acestei denumiri constituind-o tocmai acest prefix stereochimic. Numele sistematic al acestor derivaţi fiind mult prea lung (v. p. 127), este probabil că cel puţin în acest caz convenţia amintită va fi conservată mai multă vreme.

3.3. Chiralitatea moleculară

Dificultăţile întîmpinate în simbolizarea şi clasificarea diverselor cazuri de enantiomerie au dus la reexaminarea noţiunii de *chiralitate*, introdusă în 1893 de Kelvin[24]. Conform definiţiei date de Kelvin sînt chirale* acele figuri geometrice ale căror imagini în oglindă nu sînt superpozabile cu figurile însăşi. Moleculele nesuperpozabile cu imaginea lor sînt deci *chirale* iar cele identice cu această imagine sînt *achirale*.

Prin definiţie: *chiralitatea moleculară este condiţia necesară pentru existenţa enantiomeriei*[25]. Enantiomeria reprezintă deci chiralitatea la nivel molecular. În acest sens, cel mai potrivit ar fi să se folosească termenul de *chiromeri*[25a], în locul celui de enantiomeri, dar mai ales în locul celui de *izomeri optici*, acesta din urmă nereflectînd în denumire esenţa geometrică a acestui tip de izomerie.

S-a pus multă vreme întrebarea cu privire la condiţiile structurale necesare pentru apariţia chiralităţii moleculare. S-a crezut un timp că activitatea optică este legată de lipsa unui plan de simetrie, centru de simetrie sau a unei axe de simetrie. Cu toate acestea molecule ca cea prezentată în fig. 3.7 sînt achirale, deşi nu posedă

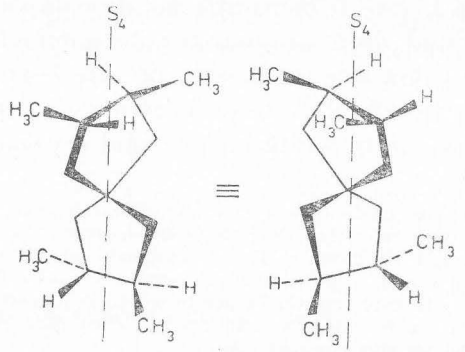


Fig. 3.7. Exemplu de moleculă achirală prezentînd o axă S_4.

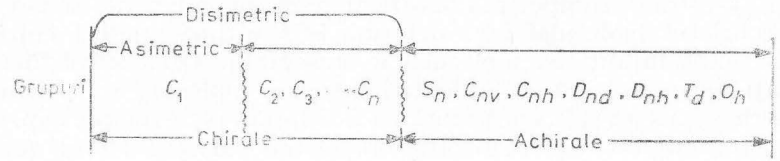
[24] Lord Kelvin, *Robert Boyle Lectures* (mai 1893), în *Baltimore Lectures*, ed. Cloy & Sons, London, 1904, p. 439.

* Termenul chiral provine din cuvîntul grecesc χειρ care înseamnă mînă. Chiralitatea sugerează deci relaţia dintre mîna dreaptă şi mîna stîngă (obiect faţă de imaginea sa în oglindă).

[25] v. L. L. Whyte, Nature, *180*, 513 (1957) şi *182*, 198 (1958).

[25a] G. Ostrogovitch, comunicare personală.

elementele de simetrie menţionate mai sus. Pe de altă parte, aşa cum s-a arătat în Cap. 2 (v. secţiunea 2.8.2) activitatea optică este compatibilă cu prezenţa unor elemente de simetrie din moleculă[26]. Din punct de vedere al simetriei moleculare condiţia necesară pentru apariţia activităţii optice este ca molecula să nu posede nici o axă de rotaţie-reflecţie S_n (inclusiv $S_1 = \sigma_H C_1$). Această condiţie este arătată mai explicit în următoarea schemă:



Prezenţa unei singure axe de rotaţie C_2 în moleculă, fără alt element de simetrie este, aşa cum s-a arătat, destul de frecvent întîlnită, asemenea molecule prezentînd activitate optică. Ar părea ciudat că apartenenţa la grupul C_n, care implică mai multe elemente de simetrie în grup (C_n, C_n^2 .... C_n^{n-1}, $C_n^n = E$), duce la activitate optică. Adevărul este că asemenea molecule, care să posede numai elementele lui C_n, sînt foarte neobişnuite, axele de rotaţie de grad superior, fiind asociate şi cu planuri de reflecţie. În fig. 3.8 se dă exemplul unui conformer al 1,1,1-trifluoretanului. Se vede că acesta nu posedă decît o axă C_3 şi că nu este superpozabil peste imaginea din oglindă. Dacă nu ar exista rotaţie liberă, conformaţia respectivă fiind îngheţată, molecula ar trebui să fie optic activă.

Din schema de mai sus se vede că termenul de disimetrie acoperă domeniul termenului de chiral; cei doi termeni nu sînt însă sinonimi, primul dintre aceştia arătînd gradul maxim de simetrie pe care o moleculă îl poate avea pentru a fi chirală (neidentică cu imaginea

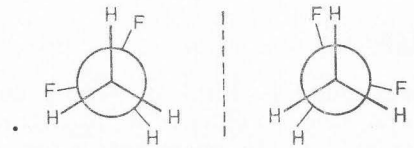


Fig. 3.8. 1,1-Difluoretanul (Conformaţie chirală prezentînd o axă C_3).

[26] G. W. Wheland în citat [18] secţiunea 6.8 şi 6.9 este cel care a indicat primul limitele exacte de simetrie permise de enantiomerie.

sa în oglindă). Molecule de tipul celei din fig. 3.7, aşa cum s-a putut demonstra[27], sînt achirale, ieşind din domeniul de disimetrie (posedă o axă S_4).

3.3.1. Tipuri de chiralitate

Analiza unui model molecular, din punctul de vedere al chiralităţii acestuia, comportă identificarea elementelor de structură din scheletul moleculei care determină în ultimă analiză chiralitatea sau achiralitatea moleculei în ansamblu. Dacă substituenţii ataşaţi de un schelet sînt identici între ei, molecula va prezenta simetrie avansată şi în consecinţă va fi achirală (v. exemple cap. 2). Înlocuind treptat atomii identici cu liganzi diferiţi între ei, molecula poate deveni chirală la un anumit stadiu al neidentităţii acestora. Gradul acestei neidentităţi structurale care produce apariţia chiralităţii depinde de natura scheletului molecular.

Pentru specificarea chiralităţii moleculare s-a ales[28] o clasificare a tipurilor de chiralitate (funcţie de realizarea acestei neidentităţi structurale în raport cu trei elemente geometrice fixe: punct, axă şi plan). Se va vorbi deci de *chiralitate centrală, chiralitate axială,* respectiv *chiralitate planară*. Un al patrulea tip de chiralitate, mai complex decît primele trei dar totuşi destul de frecvent în natură, este *chiralitatea elicoidală.*

Elementele structurale care determină chiralitatea (punct, axă, plan) se numesc *elemente de chiralitate.* Desigur că între *elementele de simetrie moleculară,* discutate în capitolul precedent şi elementele de chiralitate există o legătură strînsă, acestea din urmă rezultînd prin modificarea celor dintîi.

Modul în care trebuie modificate elementele de simetrie moleculară pentru a rezulta elemente de chiralitate va fi analizat îndeaproape în următoarele patru secţiuni ale acestui capitol.

3.3.2. Chiralitatea centrală

Realizarea unui aranjament chiral în raport cu un centru de chiralitate atrage după sine o neidentitate structurală tridimensională. Chiralitatea centrală poate apare într-o aranjare tetraedrică

[27] G. E. McGasland şi S. Proskow, J. Amer. Chem. Soc., *78,* 5646 (1956).

[28] R. S. Cahn, C. K. Ingold şi V. Prelog, Angew. Chem., *78,* 413 (1966).

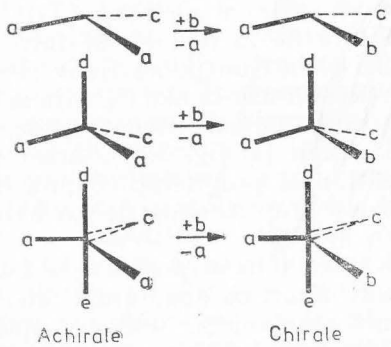


Fig. 3.9. Realizarea de aranjamente chirale în raport cu un centru.

(carbon asimetric, azot asimetric etc.), piramidală sau bipiramidal-trigonală (fig. 3.9.).

Vom considera în primul rînd chiralitatea unui centru tetracovalent (C, N^+, P^+, Si etc.). Centrul de chiralitate se va găsi la întretăierea unor axe C_n, din care una sau mai multe axe pot fi axe C_1. Axele C_1 au rezultat prin înlocuirea substituenţilor echivalenţi dintr-un compus de bază de simetrie mai înaltă. Ca şi în cazul elementelor de simetrie, centrul de chiralitate poate fi un punct material dintr-o moleculă (de ex. atomul asimetric) sau un punct fictiv din cadrul molecular, aflat la întretăierea axelor de rotaţie modificate din moleculă.

După Cahn, Ingold şi Prelog[28], chiralitatea compuşilor organici tetraedrici poate fi determinată de următoarele aranjări în jurul centrului de chiralitate:

a. Un aranjament Cabcd, în care cei patru liganzi din jurul centrului de chiralitate sînt diferiţi. Centrul de chiralitate se va găsi la întretăierea a patru axe C_1, provenite prin modificarea celor patru axe C_3 aflate în compusul de simetrie cea mai înaltă (de ex. metan etc.). Cazul acesta corespunde atomului de carbon asimetric şi este poate singurul caz în care cuvîntul asimetric este corect întrebuinţat în probleme de stereochimie.

Un aranjament chiral asemănător cu al compuşilor conţinînd un atom de carbon asimetric în moleculă este întîlnit la derivaţii de adamantan[29] tetrasubstituiţi la capetele de punte cu substituenţi neidentici. Aşa cum s-a arătat (v. p. 89) adamantanul face parte

[29] P. von R. Schleyer şi R. C. Fort, Chem. Rev., *64,* 272 (1964).

din același grup de simetrie cu metanul (T_d). Cele patru axe C_3 ale sale, spre deosebire de metan, nu se întretaie într-un punct material al moleculei ci într-un punct fictiv situat în centrul moleculei. Modificarea acestor axe în axe C_1, prin substituirea atomilor de hidrogen cap de punte cu substituenți neidentici, duce, ca și la metan, la compuși chirali (v. fig. 3.10). Acest fapt demonstrează la rîndul său existența unor proprietăți comune în cazul compușilor făcînd parte din același grup de simetrie dar avînd structuri foarte diferite.

b. Cel de al doilea aranjament posibil este Caabb, corespunzînd unui centru substituit numai cu două grupe diferite, a și b. În mod obișnuit, un asemenea aranjament duce la compuși achirali, atomul de carbon central admițînd două axe de rotație C_2 și două planuri de reflecție verticale, conținînd cele două axe și bisectînd fie unghiul aCa fie unghiul bCb. Dacă într-un asemenea sistem se face să dispară planurile de simetrie, păstrînd însă cele două axe C_2, sistemul va fi chiral, admițînd un centru de chiralitate la întretăierea celor două axe de rotație. Un asemenea exemplu este 5,5′-spirobihidantoina[30] (fig. 3.10. A), în care atomul de carbon spiranic admite

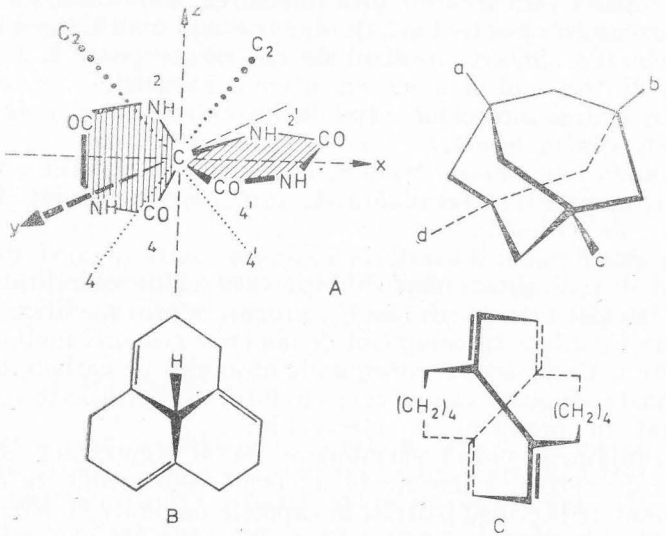


Fig. 3.10. Molecule prezentînd centru de chiralitate. A. Aranjament Cabcd (Adamantan) și Caabb (5,5′-spirobihidantoina). B. Aranjament Caaab (axă C_3). C. Aranjament Caaaa (mai multe axe de ordin superior).

două axe C_2 moleculare. S-a arătat (v. p. 107) că axele C_n, indiferent de gradul pe care îl au, dacă nu sînt asociate cu planuri de simetrie (pentru a genera elemente S_n), nu pot conferi singure achiralitate moleculară. Exemplul acesta este instructiv pentru că arată că și prezența mai multor asemenea axe, în absența planurilor σ, nu poate duce la absența activității optice*.

c. Un atom de carbon trisubstituit cu trei liganzi identici, Caaab, constituie un al treilea caz posibil de chiralitate centrală. Un asemenea sistem este în majoritatea cazurilor achiral, atomul central posedînd alături de o axă C_3 și trei planuri de reflecție. Prin suprimarea acestor planuri, cu păstrarea axei C_3, molecula devine chirală, un asemenea exemplu fiind prezentat în fig. 3.10.B.

d. Ultimul caz posibil corespunde unui aranjament Caaaa în jurul unui centru de chiralitate material (atom) sau imaginar. Desigur că acest aranjament corespunde în mod obișnuit unor molecule prezentînd simetrie înaltă (T_d), dacă cei patru liganzi sînt grupe monoatomice (CH_4, CCl_4 etc.) sau grupe poliatomice în care rotațiile moleculare în jurul axelor de torsiune se produc rapid. Dacă însă aceste rotații nu se pot produce, liganzii fiind încorporați în sisteme rigide, poate apare chiralitate centrală și în cazul unui centru avînd un singur tip de substituent în jurul său. Un asemenea exemplu este dat în fig. 3.10.C.

La atomii tricoordinați vom distinge două cazuri. Un prim caz îl vor constitui acei derivați în care atomul central mai posedă electroni neparticipanți**. Chiralitatea acestor derivați va fi determinată de aceleași tipuri de aranjamente care au fost deja discutate sau urmează a fi discutate. Într-adevăr se poate considera că orbitalul conținînd electronii neparticipanți constituie un așa numit *pseudoligand*, cazurile de chiralitate observate depinzînd numai de viteza cu care cele două forme enantiomere se convertesc una în alta (v. secțiunea 6.2). Exemple de acest tip sînt multiple și vor fi analizate în capitolele următoare (v. cap. 5 și 6).

* Bihidantoina a fost considerată inițial drept avînd o chiralitate axială[31], din asemănarea formală a sistemelor spiranice cu sistemele alenice. Deși aceasta este corect pentru unele sisteme spiranice (v. p. 114), cazurile asemănătoare bihidantoinei din fig. 3.10 trebuie considerate drept avînd chiralitate centrală.

[31] R. S. Cahn, C. K. Ingold și V. Prelog, Experientia, *12*, 81 (1956).

** Exemplul cel mai tipic îl constituie desigur aminele substituite cu radicali diferiți, RR′R″N:. Un asemenea aranjament de substituenți la atomul de azot corespunde aranjamentului Cabcd, în care C va corespunde centrului de chiralitate, N, iar unul din substituenți, d, perechii de electroni. Se pot imagina aranjamente chirale și în cazul unor atomi posedînd 2 perechi de electroni, de ex. R—O—R′[32].

[32] S. Wolfe, A. Rauk, L. M. Tel și I. G. Csizmadia, J. Chem. Soc. (B), *1971*, 136.

Cea de a doua posibilitate corespunde derivaţilor tricoordinaţi neposedînd electroni neparticipanţi la atomul central, cum ar fi R_3B sau R_3C^+. Asemenea derivaţi, avînd o hibridizare sp^2, sînt plani şi nu vor intra în discuţie în această secţiune, deşi s-a arătat că unii ioni de carbeniu pot avea o chiralitate planară[33].

Noţiunea de chiralitate centrală poate fi extinsă şi la molecule în care atomul central are cifra de coordinaţie cinci. Ceea ce apare fundamental nou în această situaţie este numărul mare de izomeri posibili (10 în total) precum şi modul acestora de interconversie[34]. O analiză matematică recentă a noţiunii de chiralitate[35] a relevat faptul că pentru molecule prezentînd un centru de chiralitate într-un atom cu o cifră de coordinaţie mai mare sau cel mult egală cu cinci, nu poate fi vorba de o chiralitate în sensul discutat mai sus, acest centru putînd genera pe lîngă enantiomeri şi diastereoizomeri. După Ruch[35] există două clase de chiralitate. Clasa *a*, corespunzînd cazurilor normale, în care centrul de chiralitate generează o pereche de enantiomeri, şi clasa *b* în care acest centru generează şi diastereoizomeri. În această din urmă clasă intră acele molecule care admit un plan conţinînd atomul central (centrul de chiralitate) şi numai $n - 2$ din numărul total n de liganzi posibili din jurul acestui atom. Complecşii octaedrici chirali fac parte din clasa *b* de chiralitate.

3.3.3. Chiralitatea axială

Chiralitatea axială este determinată de existenţa unor diferenţieri bidimensionale în raport cu o axă internucleară, această axă putînd deveni axă de chiralitate. Cel mai simplu exemplu este furnizat de molecula apei oxigenate, HO—OH (fig. 3.11. A). Molecula este în ansamblu achirală, datorită rotaţiei în jurul legăturii oxigen-oxigen, ceea ce face ca molecula să admită un plan de simetrie rezultant, înglobînd cei patru atomi. Este însă suficient să îngheţăm molecula într-una din conformaţiile în care liganzii atomilor de oxigen nu mai sînt în acelaşi plan, pentru ca aranjamentul acestora în jurul axei O—O să devină chiral. Lipsa de chiralitate a unor asemenea molecule, prezentînd o aranjare a numai două perechi de liganzi diferiţi în jurul unei axe moleculare

[33] J. W. Rakshys, Jr., S. V. McKinley şi H. H. Freedman, J. Amer. Chem. Soc., *93*, 6522 (1971).

[34] R. E. Holmes, Accounts Chem. Res., *5*, 296 (1972).

[35] E. Ruch, Accounts Chem. Res., *5*, 49 (1972), precum şi literatura citată în lucrare.

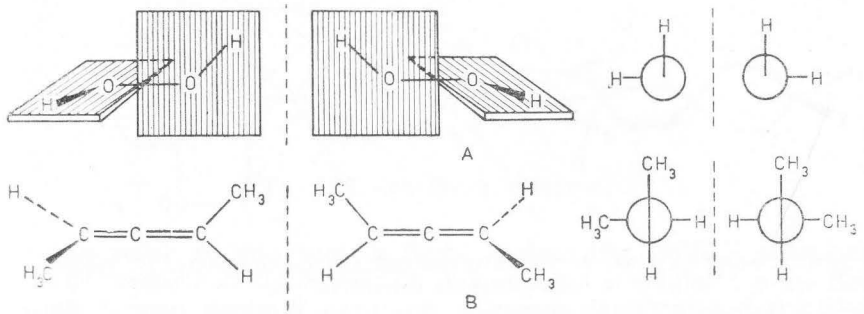


Fig. 3.11. Specii moleculare prezentînd chiralitate axială. A. Apă oxigenată (conformeri chirali). B. 1,3-Dimetilalena (cei doi enantiomeri stabili).

centrale* se poate evita prin suprimarea rotaţiei în jurul acestei axe. Exemplul cel mai cunoscut îl constituie chiralitatea derivaţilor alenici, avînd o axă centrală trecînd prin atomii C=C=C, fiind similar substituită la cele două capete cu doi liganzi diferiţi (fig. 3.11.B). Rotaţia liberă în jurul axei centrale este împiedicată de sistemul de legături π din alene, iar chiralitatea este determinată de dispunerea liganzilor în jurul acestei axe. Exemplul alenelor ne permite să înţelegem şi cum ia naştere o axă de chiralitate. În alena nesubstituită axa centrală este o axă C_2, fiind situată la întretăierea celor două planuri de reflecţie moleculare, perpendiculare unul pe altul. Prin introducerea de substituenţi la cele două capete, aceste planuri de simetrie dispar (se transformă în planuri de simetrie locală), axa C_2 devenind astfel o axă de chiralitate. Chiralităţi similare pot prezenta şi unii derivaţi spiranici. Alegerea elementului de chiralitate la aceşti derivaţi trebuie considerată cu grijă, aceştia putînd prezenta şi centru de chiralitate. Dacă prin schimbarea substituenţilor diferiţi din jurul presupusei axe de chiralitate (nu însă şi a atomilor din ciclu) cu substituenţi identici rezultă un compus achiral, spiranul prezintă axă de chiralitate. În caz contrar vor avea chiralitate centrală. Evident, în cazul bihidantoinei discutată mai sus (fig. 3.10), chiralitatea nu poate fi distrusă fără înlocuirea atomilor de azot din ciclu, prin aceasta schimbînd natura sistemului spiranic. Spiro[3,3]heptanul este însă un sistem spira-

* La o primă examinare, chiralitatea derivaţilor A şi B din figura 3.11 ar părea diferită. Dacă ţinem însă seama că o pereche de electroni neparticipanţi, de la fiecare atom de O din A, constituie un pseudoligand, echivalenţa celor două sisteme chirale este evidentă.

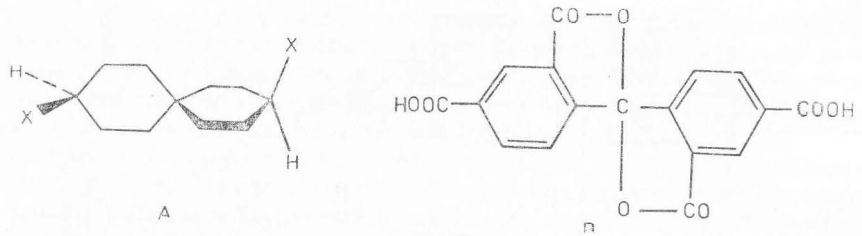


Fig. 3.12. Spirani chirali. A. Spiran prezentînd axă de chiralitate. B. Spiran cu un centru de chiralitate.

nic echivalent alenei. Derivaţii chirali ai acestuia vor rezulta formal prin aceleaşi modificări ale simetriei moleculare ca şi derivaţii chirali ai alenei. Aceştia vor prezenta axă de chiralitate. Alte două exemple sînt arătate în fig. 3.12.

Spiranul A, derivat de spiro[5,5]undecan prezintă chiralitate axială, deşi modelele arată că şi hidrocarbura de bază este chirală şi nu admite o axă moleculară care să treacă prin atomul spiranic şi atomii din poz. 3 şi 9. Cu toate acestea, cele două inele ciclohexanice (neplane) pot suferi rotaţii în jurul legăturilor din ciclu (v. secţiunea 5.2.1), astfel că fiecare inel ciclohexanic dobîndeşte un plan de simetrie rezultant, care este în acelaşi timp şi un plan de simetrie molecular. Cu alte cuvinte, spiranul A prezintă o chiralitate asemănătoare cu a alenei din fig. 3.11.B, sistemul de duble legături rigide fiind înlocuit cu sisteme ciclice.

Spiranul B din fig. 3.12, care constituie în acelaşi timp şi primul exemplu de derivat spiranic scindabil în antipozi[36], este totuşi un caz diferit. Datorită atomului de carbon sp^3 prin care sînt separate cele două inele benzenice, sistemul nu poate admite o axă moleculară. În atomul spiranic se întretaie însă două axe C_2, acest spiran prezentînd centru de chiralitate, la fel ca şi 5,5′-spirobihidantoina.

Rotaţia liberă în jurul axei de chiralitate poate fi împiedicată şi prin plasarea de substituenţi voluminoşi în jurul acestei axe. Cel mai cunoscut exemplu îl constituie derivaţii *orto*-disubstituiţi ai bifenilului, deşi chiralitatea de acest gen poate apărea şi la alţi derivaţi conţinînd inele aromatice legate de un atom central[32,33,37]. Acest gen de izomerie a fost denumit în literatura de limbă germană

[36] W. H. Mills şi C. R. Nodder, J. Chem. Soc., 117, 1407 (1920).
[37] D. Gust şi K. Mislow, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 1535 (1973).

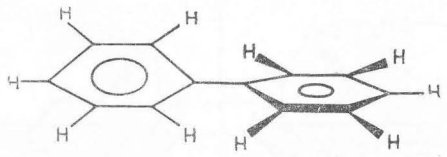


Fig. 3.13. Chiralitatea bifenilului.

atropizomerie, în literatura de limbă engleză fiind întîlnit şi termenul de *izomerie de tip bifenilic*[38]. Aşa cum s-a semnalat[39], acest din urmă termen poate fi derutant, deoarece chiralitatea derivaţilor bifenilici poate fi cauzată de doi factori structurali diferiţi. Astfel, cele două nuclee aromatice pot determina un unghi de torsiune $\tau = m\pi/2$, m fiind un număr întreg impar (90°, 270° etc.). Această situaţie este echivalentă derivaţilor de tip alenic (fig. 3.11.B) şi este întîlnită la derivaţi de bifenil cu substituenţi voluminoşi în poziţiile *orto*[40]. Cealaltă situaţie, corespunzînd unui unghi de torsiune $\tau \neq n\pi/2$ ($n = 0, 1, 2, \ldots$), poate fi întîlnită şi la bifenilul nesubstituit, în care cele două nuclee nu sînt nici coplanare nici perpendiculare între ele. Izomeria (chiralitatea) bifenilică este ilustrată în fig. 3.13.

3.3.4. Chiralitatea planară

Existenţa acestui tip de chiralitate implică o diferenţiere într-o singură dimensiune în raport cu un plan, numit plan de chiralitate. Mîna dreaptă şi mîna stîngă constituie exemplul cel mai simplu de obiecte macroscopice prezentînd plan de chiralitate. Chiar dacă cele două mîini ar fi perfect identice şi perfect plane, acestea încă ar fi diferite prin faptul că palma şi dosul mîinii nu sînt identice. Neidentitatea celor două feţe ale planului în cazul obiectelor chirale macroscopice poate fi transpusă la scară moleculară în două moduri diferite:

[38] v. M. Hanack, *Conformational Theory*, Academic Press, New York, 1965, p. 98; E. L. Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw Hill, New York, 1962, p. 156.

[39] v. citat [37] nota de picior 10.

[40] G. H. Christie şi J. Kenner, J. Chem. Soc., *121*, 614 (1922); primul exemplu cunoscut, descoperit înainte de a se fi inventat termenul de conformaţie!

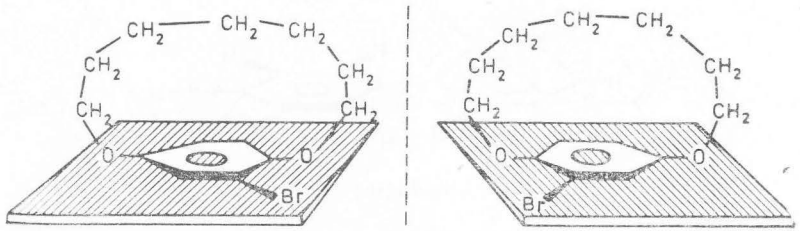


Fig. 3.14. Exemplu de moleculă prezentînd plan de chiralitate.

a. Într-un element structural plan şi simetric se introduc substituenţi potriviţi care să reducă simetria corespunzătoare axelor de rotaţie, pe de o parte, şi simetria determinată de planaritatea elementului structural, pe de altă parte, prin blocarea rigidă cu o parte din aceşti substituenţi a uneia din feţele planului de simetrie. În această categorie intră compuşii de tip *ansa* sau a ciclofanilor[41,42], un exemplu fiind arătat în fig. 3.14. Introducerea celor trei substituenţi în poziţiile 1, 2 şi 4 din nucleu anihilează axele de rotaţie din planul moleculei, precum şi axa de rotaţie perpendiculară pe acesta. Închiderea unui ciclu cu substituenţii din *para* face ca nici planul nucleului benzenic să nu mai fie un element de simetrie a moleculei.

b. Un exemplu principial diferit de cel de mai sus îl constituie acele molecule în care chiralitatea planară este determinată de împiedicarea rotaţiei libere datorită volumului substituenţilor. Exemplul cel mai simplu îl constituie cationii de triarilmetil[33]. Atomul tricovalent central, avînd o hibridizare sp^2, va determina un plan (fig. 3.15.A). S-a recunoscut încă de multă vreme că cele trei nuclee aromatice nu pot fi coplanare cu acesta, trebuind să fie înclinate cu un anumit unghi faţă de planul central[43], care poate deveni astfel un plan de chiralitate. Un fenomen similar este întîlnit şi la derivaţii de triarilmetil, Ar_3CX, tetraedrici[37], planul de chiralitate fiind determinat de trei atomi de carbon din cele trei poziţii 1 (direct legate de atomul central). Acest plan (fig. 3.15.B), fictiv în acest caz, constituie un alt exemplu în care elementele de chiralitate nu coincid cu elemente structurale bine definite.

[41] D. J. Cram şi J. M. Cram, Accounts Chem. Res., *4*, 204 (1971).
[42] A. D. Wolf, V. V. Kane, R. H. Levin şi M. Jones, jr., J. Amer. Chem. Soc., *95*, 1680 (1973).
[43] N. C. Deno, J. J. Jaruzelski şi A. Schriesheim, J. Amer. Chem. Soc., *77*, 3044 (1955).

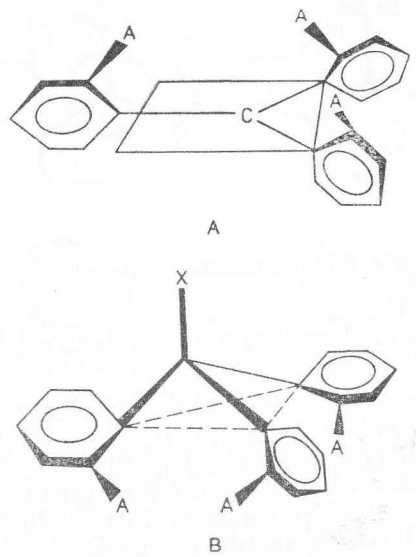


Fig. 3.15. Conformaţii cu plan de chiralitate.

3.3.5. Chiralitatea elicoidală

În orice tip de chiralitate discutat pînă acum, diferenţierea formelor chiromere se face prin sensul în care privim dispunerea liganzilor în jurul elementului de chiralitate molecular. Aceste forme vor diferi deci printr-o relaţie asemănătoare sensului unui pas de şurub sau a sensului unei elice, pe scurt prin *elicitatea* lor. Chiralitatea elicoidală, al cărei exemplu macroscopic este redat în fig. 3.16, poate fi întîlnită la multe molecule prezentînd activitate optică (generată de existenţa altor elemente de chiralitate). Se consideră însă că acest element de chiralitate este un element structural

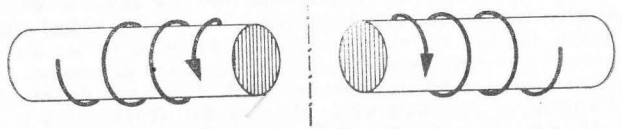


Fig. 3.16. Chiralitate elicoidală macroscopică.

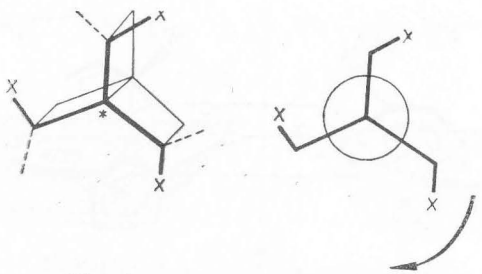


Fig. 3.17. Chiralitatea propelanilor.

caracteristic atunci cînd molecula nu prezintă celelalte elemente de chiralitate*.

Vom ilustra aceasta pe exemplul [2,2,2]-propelanului** (fig. 3.17). Propelanul nesubstituit admite o axă C_3 trecînd prin legătura C—C comună dintre cele trei inele ciclobutanice. Pe lîngă acest element de simetrie, molecula mai admite şi un plan de simetrie perpendicular pe centrul aceleiaşi legături. Introducînd un substituent identic în cele trei poziţii metilenice vecine unui cap de punte, acesta avînd o orientare identică în cele trei poziţii, axa de rotaţie c_3 se păstrează, dar planul de simetrie va dispărea. Molecula va deveni chirală. Spre deosebire de cazul prezentat în fig. 3.10.B, atomul cap de punte (însemnat cu o steluţă în fig. 3.17) nu va mai fi un centru de chiralitate. Nu se poate identifica în moleculă axa celor doi atomi de carbon comuni ciclurilor, cu o axă de chiralitate. Planul de chiralitate al moleculei (coincizînd cu planul de simetrie al moleculei nesubstituite) nu include nici un element structural al moleculei. Se poate astfel spune că propelanul din fig. 3.17 va avea o chiralitate elicoidală.

* O situaţie similară am întîlnit-o la grupurile de simetrie. Toate grupurile de simetrie, exceptînd cîteva din tipul 1 de simetrie, prezintă axe S_n. Grupul S_n este alcătuit numai din acele molecule care nu prezintă şi simetrii superioare acestui grup!

** Denumirea de propelan[43a] se aplică derivaţilor triciclici uniţi în sau cu o legătură comună carbon-carbon. Denumirea este acceptată de Chem. Abs. (*70*, 26675 (1969) şi este alcătuită din cuvîntul propelan (de la *propeller* = elice) la care se adaugă drept sufix, în paranteze pătrate, cifrele desemnînd numărul atomilor dintre capetele de punte. S-a arătat[44] că asemenea combinaţii conţin un atom de carbon tetraedric răsturnat (*inverted carbon atom*) deoarece planul determinat de trei grupe metilenice vecine capului de punte întretaie axa C—C comună dintre cele trei inele.

[43a] D. Ginsburg, Accounts Chem. Res., *5*, 249 (1972)

[44] K. B. Wiberg şi G. Burgmaier, J. Amer. Chem. Soc., *94*, 7397 (1972); W. B. Scott, R. E. Pincock, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 2040 (1973).

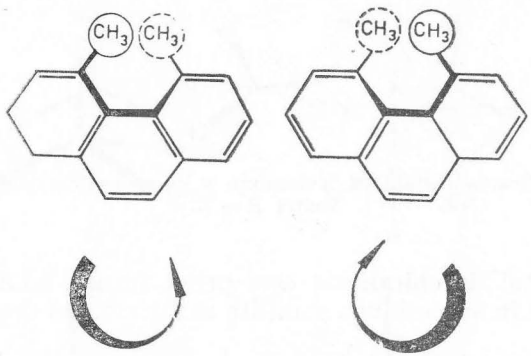


Fig. 3.18. Derivaţi de fenantren 4,5-disubstituiţi.

Chiralitate elicoidală poate fi întîlnită şi la derivaţi polinucleari de tipul fenantrenului-4,5-disubstituit sau *helicenelor*[45] în care volumul substituenţilor vecini determină o ieşire din plan a acestora fie într-un sens, fie în altul (fig. 3.18).

3.4. Convenţia $R - S$ pentru specificarea chiralităţii moleculare

Convenţia universală pentru specificarea chiralităţii moleculare, numită după autorii ei *convenţia lui Cahn-Ingold-Prelog*[28, 30, 46], a căpătat în ultima vreme o acceptare unanimă[47]. Succesul acesteia se datorează în primul rînd alegerii judicioase a principiului fundamental, şi anume: compararea oricărei specii chirale pe baza unor criterii simple şi riguros aplicabile cu un standard chiral: sensul acelor ceasornicului. Convenţia respectă principiul fundamental al nomenclaturii chimice potrivit căruia denumirea compusului chimic să corespundă neechivoc structurii acesteia şi numai acesteia.

Procedeul de specificare a unei configuraţii sau conformaţii chirale comportă următoarele etape:

a. Identificarea prezenţei elementelor de chiralitate şi a tipului lor (centrală, axială etc.).

b. Stabilirea *ordinei de succesiune a liganzilor* ataşaţi de elementul de chiralitate, pe baza *regulii standard de succesiune.*

[45] Wynberg, Accounts Chem. Res., *4*, 61 (1971).

[46] R. S. Cahn, C. K. Ingold şi V. Prelog, J. Chem. Soc., *1951*, 612.

[47] IUPAC, *Tentative Rules for the Nomenclature of Organic Chemistry Sect. E. Fundamental Stereochemistry*, în J. Org. Chem., *35*, 2849 (1970).

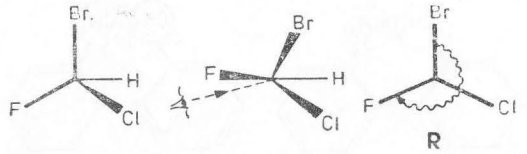


Fig. 3.19. Specificarea chiralității moleculare a bromclorfluormetanului prin convenția $R - S$.

c. Elementul de chiralitate este privit în așa fel încît *ligandul de ultim rang* în succesiunea stabilită să fie cît mai depărtat de privitor.

d. Dacă centrul de chiralitate este astfel examinat, se constată că ordinea de succesiune standard a celorlalți liganzi corespunde sensului acelor ceasornicului, configurația capătă simbolul stereochimic R (= *rectus*), iar dacă corespunde sensului invers, configurația va fi notată cu S (= *sinister*).

e. Regula standard de succesiune prevede în primul rînd : prioritate după numărul de ordine (Z) al elementului direct legat de elementul de chiralitate : elementele cu Z mai mare vor precede pe cele cu Z inferior.

Aplicînd aceste reguli pe o moleculă chirală simplă, de ex. bromclorfluormetanul (fig. 3.19), rezultă următoarele :

a. Chiralitatea este centrală.

b. Ordinea succesiunii liganzilor după numărul de ordine este $Br > Cl > F > H$.

c. Modelul trebuie privit astfel încît atomul de hidrogen să fie cît mai depărtat.

d. În exemplul ales, ordinea succesiunii standard a liganzilor corespunde sensului acelor ceasornicului, configurația va fi R.

Se poate ușor verifica că pentru antipodul derivatului halogenat din figură (imaginea sa în oglindă) configurația carbonului va fi S.

Exemplul dat mai sus este simplificat față de majoritatea cazurilor întîlnite în realitate. Cel mai frecvent, centrul de chiralitate este unit de doi sau mai mulți liganzi prin atomi de același tip (de ex. carbon). Pentru o departajare a acestor liganzi urmează a fi examinați succesiv și atomii mai depărtați din alcătuirea ligandului pînă la găsirea unei diferențieri. *Va avea prioritate acel ligand care conține în poziția cea mai apropiată elementului de chiralitate un atom cu număr de ordine superior, sau un număr mai mare de atomi*

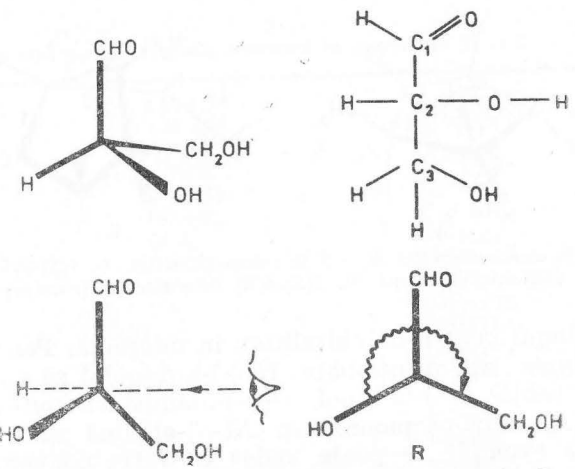


Fig. 3.20. Specificarea chiralității moleculare prin convenția $R - S$ în cazul (+)-glicerinaldehidei.

cu aceeași valoare superioară a numărului de ordine. Vom ilustra aceste prevederi în cazul (+)-glicerinaldehidei (fig. 3.20).

a. Atomul de carbon C_2 este centrul de chiralitate.

b. Pe baza numărului de ordine al atomilor direct atașați de acest centru, stabilim : $OH > CHO$; $CH_2OH > H$. Cei doi liganzi, CHO și CH_2OH, se leagă de centrul de chiralitate prin același fel de atomi. Urmează a fi analizați atomii următori. Convențional se consideră că *o dublă legătură este echivalentă cu două legături simple* de același tip, deci C=O este echivalentă cu $C(OH)_2$. Ligandul CHO va avea deci : doi atomi de oxigen cu $Z = 8$ și un atom de hidrogen cu $Z = 1$; pentru CH_2OH, un atom de oxigen cu $Z = 8$ și doi atomi de hidrogen cu $Z = 1$. Ordinea de prioritate în jurul centrului va fi deci : $OH > CHO > CH_2OH > H$.

c. Molecula trebuie privită astfel încît atomul de hidrogen să fie cît mai depărtat.

d. Se stabilește că glicerinaldehida dextrogiră face parte din seria R.

Așa cum s-a procedat cu $R(+)$-glicerinaldehida se poate proceda și în cazul altor compuși cu configurație absolută cunoscută*,

* Se pot stabili desigur denumiri și pentru configurații necunoscute, dar care ar trebui să corespundă unor configurații absolute. Trecerea prefixului cu semnul de rotație alături de prefixele R sau S, arată că configurația absolută este cunoscută.

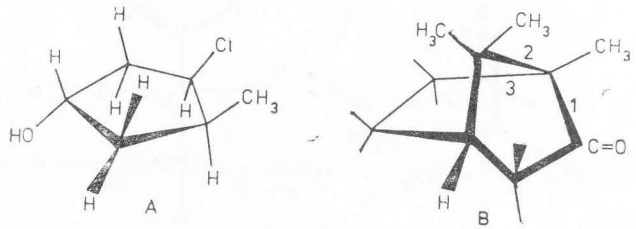


Fig. 3.21. Aplicarea convenției $R - S$ la compuși ciclici. A. 1(*S*)-3(*S*)-4(*R*)-3-metil-4-clorciclopentanol. B. 1(*S*)-4(*R*)-2-oxobornan (camfor).

avînd un singur centru de chiralitate în moleculă. Pentru a ne referi la exemple deja menționate, *D*(+)-butanolul se va denumi în această convenție 2(*S*)-butanol, *D*(−)-alanina va putea fi numită acid (−)-2(*R*)-aminopropionic sau *R*(−)-alanină etc. Numai din aceste două exemple se poate vedea că între convențiile *D*—*L*, pe de o parte, și *R*—*S*, pe de altă parte, nu există întotdeauna concordanță.

Un avantaj considerabil al convenției *R*—*S* îl constituie posibilitatea specificării riguroase a chiralității compușilor ciclici, heterociclici, precum și a acelor derivați ce conțin două sau mai multe elemente de chiralitate. Astfel, aplicarea convenției *D*, *L* în cazul acizilor tartrici este susceptibilă de unele confuzii[11]. În convenția *R*—*S*, aceștia pot fi denumiți neechivoc: antipodul dextrogir se va denumi acid 2(*R*), 3(*R*)-dihidroxisuccinic, iar cel levogir, 2(*S*), 3(*S*)-dihidroxisuccinic.

Un exemplu de aplicare a convenției Cahn-Ingold-Prelog la compușii ciclici este dat în fig. 3.21.

Pentru a stabili mai ușor prioritatea în diverse cazuri, tabelul 3.1 redă ordinea succesiunii celor mai întîlniți liganzi.

Reguli suplimentare.

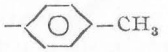
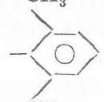
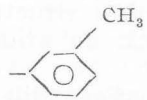
Pentru a putea fi aplicată și în cazuri mai particulare de chiralitate, convenției fundamentale i s-au alăturat următoarele prevederi suplimentare:

a. Perechea de electroni neparticipanți este considerată ligand ce urmează după hidrogen în succesiunea standard.

Exemplificare: Configurația metiletilaminei, redată în fig. 3.22, trebuie să capete simbolul stereochimic *S*. Aceasta rezultă din fap-

TABELUL 3.1.

Ordinea succesiunii standard în convenția $R - S$

I	$CHal_3$**	
Br	$CHal_2H$	
Cl	COOR	
SO_3H	COOH	
SO_2R*	$CONHR$	
SR	$CONH_2$	$C \equiv CH_3$
$P(OR)_2$	COR	$C(CH_3)_3$
POR_2	CHO	ciclohexil
PR_2	CH_2OH	$CH(CH_3)C_2H_5$
F	CN	$CH{=}CH_2$
OR		$CH(CH_3)_2$
OH		$CH_2C_6H_5$
NO_2		$CH_2CH{=}CH_2$
NO		$CH_2{-}CH(CH_3)_2$
NHOH		*n*-hexil
NR_2		*n*-pentil
NH_2		*n*-butil
		$CH_2{-}CH_3$
		CH_3
		H

Observații: * Pentru diverși R, prioritatea depinde de ordinea succesiunii standard a radicalilor alchil.
** Pentru diverși atomi de halogen, se respectă ordinea priorității acestora, conform lui *Z*.

tul că modelul trebuie privit cu ligandul de ultim rang (electronii neparticipanți) în poziția cea mai depărtată; succesiunea substituenților fiind etil—metil—hidrogen, contrară sensului ceasornicului, configurația va fi *S*.

Exemplul de mai sus este ilustrativ și în alt sens și anume: convenția *R*—*S* se aplică în același mod și la acei derivați la care centrul de chiralitate este situat la atomi diferiți de atomul de carbon. În fig. 3.22, pe lîngă exemplul metiletilaminei sînt date ca

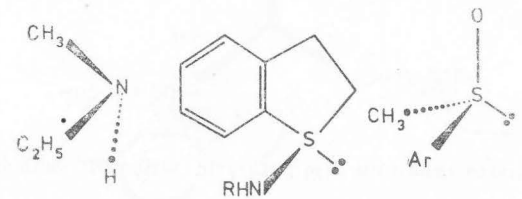


Fig. 3.22. Compuși chirali cu centru de chiralitate la heteroatomi.

exemple suplimentare configurațiile absolute și simbolurile stereochimice ale unor sulfoxizi și sulfimide, studiate de Cram și colab[48].

b. Legăturile duble, respectiv triple, sînt considerate drept două, respectiv trei legături simple.

Un exemplu de acest gen a fost deja discutat în cazul gliceinaldehidei. Vom mai ilustra această regulă în explicarea unor ordine de succesiune, așa cum rezultă din tabelul 3.1. Astfel, ligandul $C\equiv CH$ are un rang superior ligandului $C(CH_3)_3$. Aceasta rezultă din faptul că la cei doi atomi de carbon din restul acetilenic mai trebuie atașați cîte doi atomi de carbon „fantomă". Atomul din α al ligandului $C\equiv CH$ va fi astfel legat de două catene de cîte un atom de carbon și o catenă de trei atomi de carbon, rangul acestui ligand fiind deci superior ligandului *t*-butil, în care atomul din α este legat de trei catene de cîte un atom de carbon.

Pentru a evita ambiguitățile, toate considerentele privind ordinea de prioritate se fac pe formule de structură clasice. Astfel, pentru derivații aromatici se vor folosi structuri de tip Kekulé.

c. Dintre izotopii aceluiași element, au prioritate cei cu masă superioară. Deci, $D > H$.

d. Convențional au prioritate configurațiile:

— *R* față de *S*
— *cis* față de *trans* (*Z* față de *E*)
— *RR* față de *RS*

Exemplificare: De această prevedere suplimentară urmează să se țină seama ori de cîte ori singura deosebire dintre doi liganzi rezidă în configurația lor. În fig. 3.23 se analizează simbolul stereochimic care trebuie acordat acidului trihidroxiglutaric. S-a stabilit că pentru atomii 2 și 4 configurațiile sînt *R*, respectiv *S*. Urmează să stabilim simbolul stereochimic pentru atomul 3. Deși acest atom

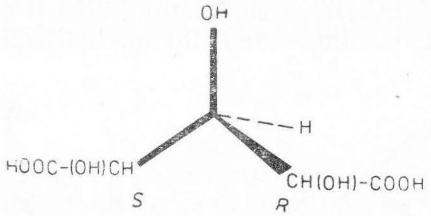


Fig. 3.23. Ilustrarea priorității $C_{(R)} > C_{(S)}$ în atribuirea simbolului *R* sau *S*.

[48] F. G. Yamagishi, D. R. Ragner, E. T. Zwicker și D. J. Cram, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 1916 (1973).

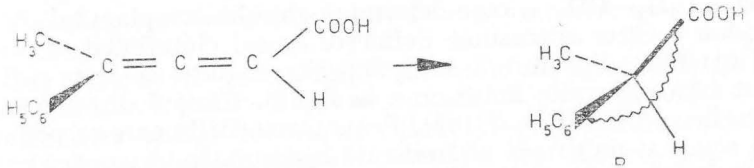


Fig. 3.24. Convenția *R* — *S* la alene chirale.

nu este chiral, există totuși două posibilități de orientare a ligandului OH de la acest atom. Pentru orientarea din figură, ținînd seama de convenția de mai sus, ar trebui să desemnăm acest atom drept *rectus*. Pentru a diferenția simbolul acestui atom (achiral), de simbolurile celorlalți doi atomi (chirali), simbolul folosit va fi *r* în loc de *R*.

e. Pentru cazurile de *chiralitate axială sau planară* se prevede că ligandul de prim rang dintre cei atașați de axă sau plan conferă prioritate capătului de axă (sau feței de plan) de care este atașat. Din această cauză va avea prioritate și celălalt ligand atașat de acest capăt, indiferent de natura liganzilor de la celălalt capăt.

Exemplificare. În compusul alenic din fig. 3.24, succesiunea normală a liganzilor va fi: $COOH > C_6H_5 > CH_3 > H$. Conform prevederii admise mai sus, capătul avînd substituentul COOH capătă prioritate, și odată cu acesta și atomul de hidrogen atașat de acesta. Ordinea va deveni: $COOH > H > C_6H_5 > CH_3$, ceea ce indică configurația *R* a alenei respective.

f. Pentru cazurile de chiralitate planară trebuie căutată fața prioritară a planului de chiralitate. După ce alegerea a fost făcută pe baza convenției precedente, se privește planul din această direcție, notîndu-se succesiunea substituenților în jurul acesteia.

Exemplificare: În derivatul de paraciclofan[41] din fig. 3.25, fața preferată a planului de chiralitate (nucleul cu grupa COOH) va fi cea îndreptată spre noi, pe această parte găsindu-se puntea

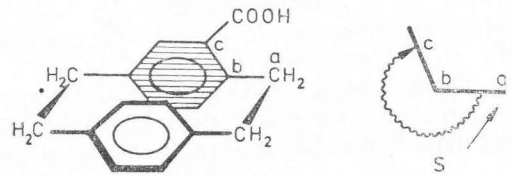


Fig. 3.25. Convenția *R* — *S* pentru molecule prezentînd plan de chiralitate.

$-CH_2-C_6H_4-CH_2-$, care determină chiralitatea planului. Atomii din plan a căror succesiune defineşte sensul chiralităţii se aleg în felul următor: ligandul de rang superior se alege cel care a determinat faţa preferată, notat cu a în figură. Atomul direct legat de acesta îl va urma (b în figură). Pentru cazurile în care se pot urma două sau mai multe căi pe liniile de legătură, se alege acea cale în care întîlnim un atom cu prioritate (în exemplul din figură, atomul c). Rezultă configuraţia *S* pentru acest derivat.

g. În acele situaţii cînd chiralitatea este compatibilă cu existenţa unor liganzi identici (v. pag. 110), se acordă prioritate arbitrară unuia dintre ei, cu condiţia ca opţiunea făcută să fie păstrată în toate etapele procesului de atribuire a configuraţiei.

Exemplificare. Se va reconsidera exemplul bishidantoinei din fig. 3.10.A. Ţinînd seama de succesiunea standard, atomii de azot din jurul centrului de chiralitate vor avea un rang superior grupelor CO. Se desemnează arbitrar atomul de azot din poziţia 2 ca avînd un rang superior celui din poziţia 2′. Aceasta atrage după sine, conform regulii de mai sus, ca şi atomul de carbon din 4 să aibă un rang superior celui din 4′, care va avea deci rangul cel mai coborît. Rezultă pentru această bishidantoină configuraţia *S*.

Simbolurile *R* şi *S* se folosesc numai pentru acei derivaţi a căror configuraţie absolută se cunoaşte. În caz că această configuraţie nu este cunoscută, şi se foloseşte totuşi convenţia *R*—*S*, se recomandă folosirea simbolurilor *R** şi *S**.

În încheierea acestei secţiuni este poate util a recapitula principalele reguli aplicabile la tipurile de chiralitate mai puţin comune:

(0) Capătul de axă sau faţa de plan de referinţă conferă prioritate şi celorlalţi liganzi de la acesta.

(1) Prioritatea după numărul de ordine *Z*.

(2) Prioritatea după masa atomică în cazul izotopilor.

(3) Diastereoizomerul *Z* îl precede pe cel *E* (v. secţiunea 3.6 pentru semnificaţia acestor notaţii)

(4) Diastereoizomerul *RR* precede pe cel *RS*.

(5) Configuraţia *R* o precede pe cea *S*.

Dintre avantajele convenţiei *R*—*S* faţă de convenţia *D*—*L* trebuie subliniate următoarele:

a. Convenţia *R*—*S* este riguroasă şi, dacă sînt respectate prescripţiile mai sus enumerate, nu poate duce la ambiguităţi. Simbolistica folosită determină neechivoc structura căreia aceasta îi corespunde.

b. Convecţia *R*—*S* poate permite înlocuirea treptată a denumirilor semisistematice cu denumiri sistematice, uşor de identificat de orice specialist.

c. Convenţia *R*—*S* este aplicabilă în multe din cazurile de chiralitate în care convenţia *D*—*L* este neputincioasă şi inaplicabilă.

Dintre dezavantaje trebuie menţionat faptul că nomenclatura rezultată prin folosirea acestei convenţii este uneori greoaie şi permite mai greu sesizarea din primul moment a geometriei corespunzătoare. Astfel, în momentul de faţă este mai greu să ne dăm seama de la început că denumirea 2(*R*), 3(*S*), 4(*R*), 5(*R*), 6-pentahidroxihexanalul corespunde *D*(+)-glucozei. Nu este mai puţin adevărat că denumirea clasică va fi însă greu de transcris într-o formulă de structură, fără a şti pe din afară relaţia stereochimică dintre atomii de carbon. Convenţia *R*—*S* o permite însă!

3.5. Simbolizarea conformaţiilor

Noţiunea de conformaţie a fost definită în cap. 1 şi va fi pe larg discutată în cap. 6. În secţiunea de faţă vom fi interesaţi numai de modurile în care vom putea simboliza diversele conformaţii posibile, folosindu-ne de principii asemănătoare celor discutate anterior.

Din punct de vedere geometric, conformaţiile pot fi considerate drept modalităţi structurale adoptate de molecule prin mişcări torsionale în raport cu axele internucleare (v. p. 51). Redarea valorică a unghiului de torsiune τ constituie cea mai riguroasă modalitate de caracterizare a conformaţiilor. Unghiul de torsiune este stabilit de înclinarea relativă a celor două planuri care se întretaie după axa de torsiune şi care conţin, fiecare, cîte unul din liganzii ataşaţi de această axă (fig. 3.26).

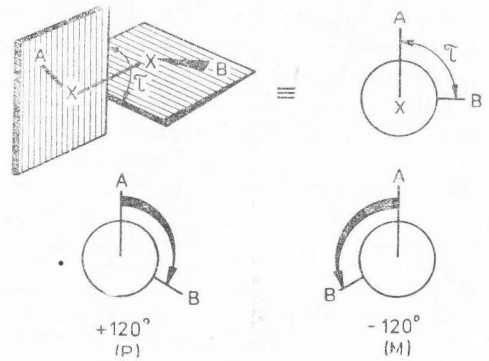


Fig. 3.26. Convenţia *P* — *M* pentru molecule prezentînd o axă de torsiune.

Pentru simplicitate s-a admis ca unghiul de torsiune să se măsoare întotdeauna în sensul în care se obține valoarea cea mai mică pentru τ, acesta nedepășind deci valoarea de 180°. Se prevede însă notarea sensului în care se măsoară acest unghi și anume:

(+) sau *P*(= plus) dacă sensul lui τ de la gruparea apropiată spre cea depărtată corespunde sensului acelor ceasornicului, și

(−) sau *M* (= minus) dacă este în sens contrar.

Axele de torsiune care trebuie luate în considerare în compușii organici sînt de obicei legături C—C, acestea avînd la capete mai mulți liganzi. Unghiul de torsiune se definește în acest caz în raport cu așa-numiții *liganzi de referință* de la fiecare capăt de axă. Aceștia se aleg după următoarele criterii:

a. Dacă liganzii sînt diferiți între ei, capătul de axă fiind de tipul X(A, B, C), ligandul cu prioritate conform regulei standard de succesiune va fi considerat ligand de referință.

Exemplificare: În 3-clor-2-butanol, atomul de clor și grupa OH vor fi grupele de referință care vor descrie conformațiile în raport cu axa de torsiune $C_2—C_3$ (fig. 3.27.A).

b. Dacă există un singur ligand neidentic între ceilalți neidentici între ei (A din tipul X(A, B, B)), acesta va fi de referință, independent de succesiunea standard.

Exemplificare: În dicloracetamidă conformațiile se desemnează prin unghiul τ între atomul de hidrogen și gruparea carbonil (fig. 3.27.B).

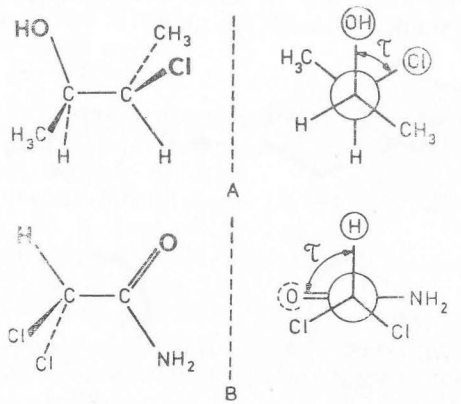


Fig. 3.27. Definirea unghiului de torsiune τ cu ajutorul liganzilor de referință.

c. Dacă nu există nici o diferență între liganzi, se va alege acel ligand drept referință pentru care unghiul de torsiune este cel mai mic.

Exemplificare: Conformația intercalată a propanului va fi notată cu $\tau = \pm 60°$.

Dintre nenumăratele conformații posibile pentru o anumită moleculă, numai anumite conformații, în număr mult mai restrîns, prezintă interes din punct de vedere al proprietăților fizice și chimice ale moleculei.[49] Aceste conformații diferă de celelalte posibile prin valori minime ale conținutului entalpic (v. exemplificări în cap. 5). Din această cauză caracterizarea conformațiilor se rezumă (din fericire!) la un număr finit de *conformeri*, și anume la acei care au o existență finită și decelabilă.

În majoritatea cazurilor, modificarea cu cîteva grade a unui unghi de torsiune nu necesită un consum de energie deosebit, ceea ce justifică propunerea făcută de Cahn, Ingold și Prelog[28] de a folosi un număr redus de simboluri pentru desemnarea conformerilor. Aceștia, cu denumirile lor, sînt redați în tabelul 3.2, alături de alte denumiri uzuale folosite pentru indicarea acelorași conformații.

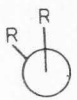
3.6. Simbolizarea *cis-trans* (*Z* — *E*) a diastereoizomerilor

Modelul tetraedric al lui van't Hoff a oferit și o explicație plauzibilă pentru izomeria de distanță în compuși nesaturați de tipul abC = Cab (v. Cap. 5). Pentru așezarea substituenților într-o poziție spațială relativ apropiată s-a adoptat denumirea *cis*, iar pentru cei mai depărtați li se atribuie simbolul *trans*[50a]. Această desemnare poate fi aplicată și compușilor ciclici disubstituiți. Astfel, acidul 3-metilciclobutancarboxilic, cu cei doi substituenți de aceeași parte a inelului, va fi desemnat drept *cis*, în timp ce izomerul acestuia va fi *trans*. Ca o alternativă a simbolurilor *cis-trans* la compuși avînd duble legături C=N sau N=N se acceptă[50b] termenii echivalenți de *sin* și *anti*.

[49] E. Eliel, N. Allinger, S. Angyal și G. Morrison, *Conformational Analysis*, Interscience, New-York, 1965.

[50] C. S. Marvel, în *Organic Chemistry*, Ed. H. Gilman, Wiley, 1953; a) p. 444, b) p. 465.

TABELUL 3.2.
Simboluri conformaţionale

Reprezentare	Unghi de torsiune (interval)	Denumire*	Simbol	Alte denumiri*
	0°...± 30°	*sinperiplanar*	± *sp*	eclipsat, *cis*, planar-*sin*
	+30°...+ 90°	*sinclinal*	+ *sc*	*gauche*** intercalat
	+90°...+150°	*anticlinal*	+ *ac*	eclipsat**, eclipsat-*anti*, parţial eclipsat
	±150°...+180°	*antiperiplanar*	± *ap*	*anti*, *anti*-intercalat, complet intercalat
	−150°...− 90°	*-anticlinal*	−*ac*	eclipsat, eclipsat-*anti*, parţial eclipsat
	−90°...− 30°	*-sinclinal*	− *sc*	*gauche*, intercalat

Observaţii: * Denumirile sînt după Cahn-Ingold-Prelog[28]. În coloana „Alte denumiri" s-au trecut numai denumiri folosite în limba română; termenii străini de largă circulaţie vor fi menţionaţi în cap. 5.
**** Denumiri care vor fi adoptate în cap. 5.**

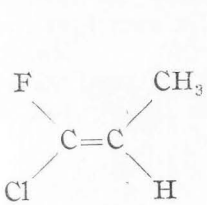
Acordarea simbolurilor *cis-trans*, respectiv *sin-anti*, ridică probleme în acele molecule avînd liganzi diferiţi la cele două capete. A apărut astfel necesară precizarea unor convenţii suplimentare care să indice liganzii la care urmează să se refere termenii *cis-trans*, respectiv *sin-anti*. S-a convenit astfel: în clasa aldoximelor, poziţia grupei OH se ia în raport cu hidrogenul; în clasa cetoximelor poziţia hidroxilului se indică în raport cu prima grupă care apare în denumirea cetoximei. Astfel, *anti*-fenilmetilcetoxima are grupele fenil şi hidroxil situate în poziţiile cele mai depărtate.

Aceste convenţii au o aplicabilitate relativ restrînsă. O soluţie mai fericită a fost adoptată destul de recent[51], aceasta cîştigînd o acceptare unanimă într-un timp scurt. Esenţa acestei convenţii generale este de a ţine seama de poziţia relativă a ligandului cu prioritate (conform succesiunii standard) de la fiecare capăt. Pentru a evita confuziile cu simbolurile folosite anterior s-au adoptat următoarele notaţii:

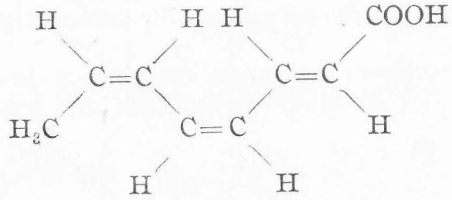
— notaţia *Z* (de la germanul *zusammen* = împreună) pentru poziţia apropiată, *cis*, a celor două grupe prioritare şi

— notaţia *E* (de la cuvîntul german *entgegen* = opus) pentru aşezarea depărtată a grupelor cu prioritate de la cele două capete.

Această convenţie rezolvă toate ambiguităţile inerente sistemului *cis-trans*. Astfel, pentru 1,1-fluorclorpropenă, notaţia *cis-trans* este ambiguă, în timp ce notaţia *Z*—*E* desemnează neechivoc izomerii posibili:



1,1-fluorclorpropenă (*E*)



Acid 2,4,6-octatrienoic (*E*, *Z*, *Z*)

Se vede de mai sus avantajul folosirii acestei convenţii şi pentru compuşi conţinînd mai multe duble legături în moleculă. De men-

[51] J. E. Blackwood, C. L. Gladys, K. L. Loening, A. E. Petrarca şi J. E. Rush, J. Amer. Chem. Soc., *90*, 509 (1968).

ţionat că simbolurile *Z* şi *E* pot folosi şi pentru desemnarea unor conformaţii. Astfel butadiena, care în stare fundamentală are o conformaţie transoidă în jurul legăturii $C_2—C_3$, va putea fi denumită butadienă (2,3 *E*)

butadienă (2,3 *E*)

3.7. Prochiralitate, enantiotopie şi diastereotopie

3.7.1. Prochiralitate

Compuşii achirali conţinînd în jurul unui element virtual de chiralitate din moleculă doi substituenţi identici se numesc *prochirali*[52]. Denumirea aceasta provine de la faptul că modificarea unuia dintre cei doi substituenţi identici poate schimba compusul achiral în compus chiral. Ca şi în cazul compuşilor chirali se poate vorbi de centru, axă etc., de prochiralitate. Terminologia aceasta s-a găsit utilă în desemnarea reacţiilor enzimatice[52].

Să considerăm de pildă etanolul şi 1-fluor-3,3-dimetilalena (fig. 3.28). Atomul prochiral din etanol va fi atomul de carbon de

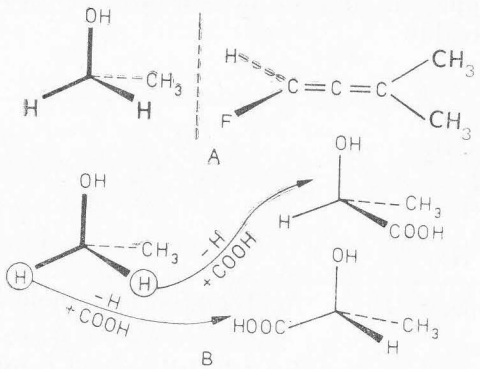


Fig. 3.28. Compuşi prochirali. A. Compuşi prezentînd centru sau axă de prochiralitate. B. Ilustrarea neidentităţii celor doi atomi de hidrogen de la centrul de prochiralitate din etanol.

[52] K. R. Hanson, J. Amer. Chem. Soc., *88*, 2731 (1968).

care este legată grupa OH. Cei doi atomi de hidrogen legaţi de acelaşi atom de carbon, nu se deosebesc la prima vedere; totuşi înlocuirea unuia sau a celuilalt cu o altă grupă, de ex. COOH, poate duce la cei doi chiromeri, acidul *R*-lactic, respectiv *S*-lactic. În mod similar, în compusul alenic, modificarea unei grupe CH_3 poate schimba axa de prochiralitate într-o axă de chiralitate.

Atribuindu-se arbitrar o prioritate celor două grupe identice, compuşii prochirali pot fi notaţi în urma acestei convenţii cu *pro-R*, respectiv *pro-S*. În mod analog, extinzîndu-se notaţiile *r* şi *s* (v. p. 124), se pot introduce termenii *pro-r* şi *pro-s*.

3.7.2. Enantiotopie

O analiză a liganzilor constitutiv identici, în termenii teoriei grupurilor de simetrie (v. cap. 2), a indicat[53] existenţa mai multor tipuri de grupe echivalente.

Un prim tip îl reprezintă acele grupe (liganzi) care pot fi interschimbate prin simple rotaţii în jurul unor axe de rotaţii C_n ale moleculei. Asemenea grupe nu pot fi distinse în moleculă.

Cel de al doilea tip de echivalenţă a liganzilor din compuşii chimici rezultă în urma unei operaţii de rotaţie-reflecţie, grupele acestea fiind denumite *grupe enantiotopice*. Aceasta impune existenţa unor axe S_n în moleculă. Axele S_n fiind direct legate de chiralitatea moleculei (v. p. 107), schimbarea uneia dintre aceste grupe poate duce la compuşi chirali. Atomii de hidrogen din etanol sau grupele metil din alena din fig. 3.28 sînt grupe enantiotopice. Aşa cum s-a arătat, asemenea grupe pot fi distinse în cursul proceselor biologice, fapt care a impus şi introducerea nomenclaturii din această secţiune.

Se întîlnesc şi cazuri mai particulare de grupe enantiotopice cum sînt atomii de hidrogen din moleculele redate în fig. 3.29.

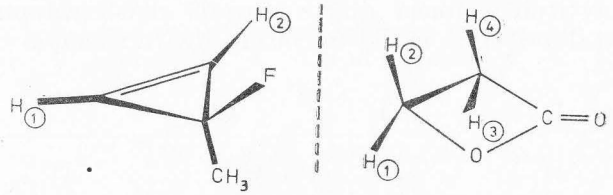


Fig. 3.29. Grupe enantiotopice.

[53] M. Raban şi K. Mislow, *Stereoisomeric Relationships of Groups in Molecules*, în *Topics in Stereochemistry*, vol. 1, Ed. E. Eliel şi N. Allinger, Interscience, New York, 1967.

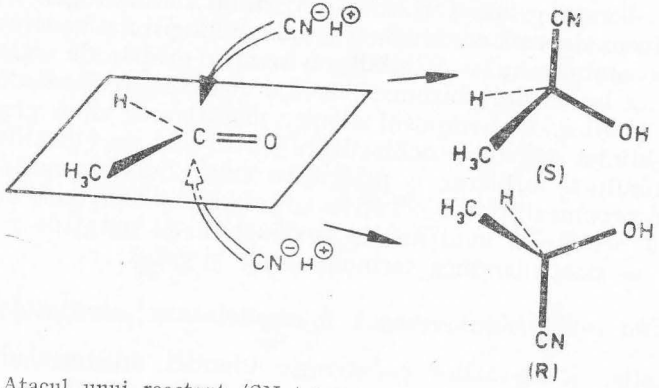
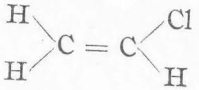


Fig. 3.30. Atacul unui reactant (CN−) la grupa carbonil prezentînd un plan de simetrie.

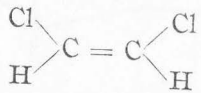
Aceste molecule nu au alt element de simetrie în afara planului de simetrie (au totuşi o axă $S_1 = \sigma C_1$). În acest caz se va vorbi de cele două feţe enantiotopice ale planului de simetrie. Noţiunea prezintă interes prin faptul că reacţiile chimice decurgînd prin atacul reactantului la molecule plane poate da naştere la enantiomeri (fig. 3.30). Feţele enantiotopice, deşi nu pot fi distinse în mod obişnuit, pot forma sediul unor atacuri preferenţiale în cursul proceselor biologice[54]. Grupele enantiotopice se notează cu ajutorul prefixelor *pro-R* sau *pro-S*, aşa cum s-a arătat.

3.7.3. Grupe diastereotopice

Dacă cele două grupe identice nu pot fi interschimbate prin nici una din operaţiile de simetrie, aceste grupe se numesc *diastereotopice*. Substituirea uneia dintre grupele diastereotopice cu un substituent diferit duce la diastereoizomeri. Un exemplu este arătat mai jos:



Clorură de vinil

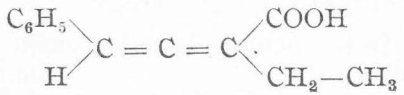


1,2-Dicloretenă (*Z*)

[54] H. Hirschmann, *Comprehensive Biochemistry*, vol. 12, Ed. M. Florkin şi E. M. Stolz, Elsevier, Amsterdam, 1964, p. 236.

Atomii sau grupele constitutive identice din moleculele asimetrice (grupul C_1) trebuie să fie diastereotopice, acestea neputînd fi nici echivalente, nici enantiotopice, prin lipsa elementelor de simetrie moleculară.

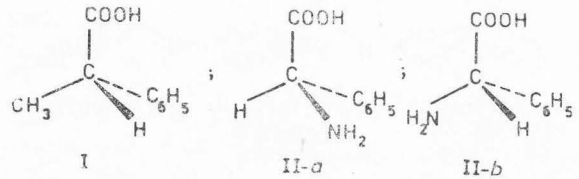
Un exemplu de atomi diastereotopici îl constituie atomii de hidrogen ai grupei metilenice din acidul 1-etil-3-fenilalencarboxilic:



Relaţia de diastereotopie este deosebit de importantă pentru spectroscopia RMN, nucleele diastereotopice prezentînd semnale de rezonanţă la frecvenţe diferite[55]. Acest fapt a permis evidenţierea, respectiv caracterizarea unor cazuri de chiralitate la compuşi configurativ instabile, prin spectroscopia de rezonanţă magnetică nucleară[33, 37, 56–58].

3.8. Probleme

1. Să se imagineze o cale prin care s-ar putea corela configuraţia acidului (+)-hidratropic, I, cu cea a α-feniletilaminei, II. Care din cei doi enantiomeri, IIa sau IIb, este corelat configurativ?



I; II-*a*; II-*b*

Indicaţie: v. literatură, A. Campbell şi J. Kenyon, J. Chem. Soc., *1946*, 251.

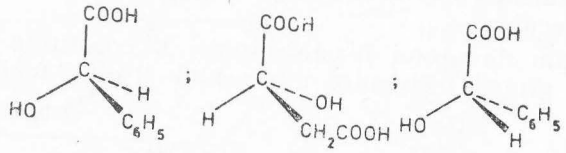
[55] E. D. Becker, *High Resolution NMR*, Academic Press, New York, 1969, cap. 5.

[56] W. L. Meyer şi R. B. Meyer, J. Amer. Chem. Soc., *85*, 2170 (1963).

[57] D. L. Griffith şi J. D. Roberts, J. Amer. Chem. Soc., *87*, 4089 (1965).

[58] F. Kerek, Teză de doctorat, Universitatea din Cluj, 1972.

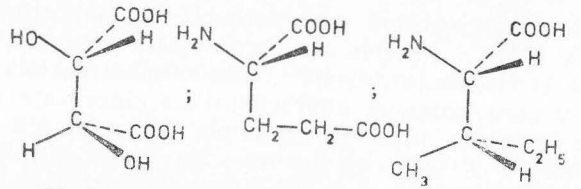
2. Scrieți formulele de proiecție Fischer și indicați simbolurile *D* și *L* pentru următorii compuși:



acid (—)-mandelic

acid (—)-malic

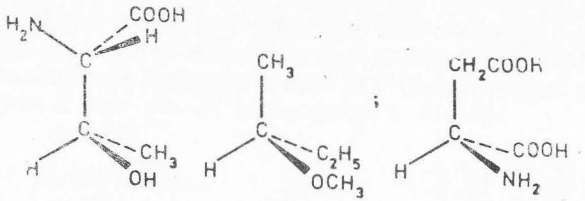
acid (+)-mandelic



acid (—)-tartric

acid (+)-glutamic

(+)-izoleucină



(—)-treonină

(+)-2-metoxi-butan

ac. asparagic

3. Care din următoarele definiții sînt corecte, care sînt incorecte sau incomplete:

a. Orice moleculă chirală este și asimetrică.

b. Chiralitatea este condiția necesară și suficientă pentru existența enantiomeriei.

c. O moleculă chirală trebuie să posede axe simple de rotație.

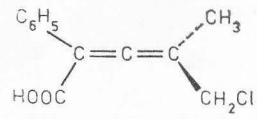
d. Moleculele care nu posedă plan de simetrie (σ) sau centru de inversie (i) sînt chirale.

e. Moleculele coplanare nu pot fi chirale.

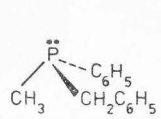
f. Un centru de chiralitate corespunde unui atom asimetric.

g. O moleculă compusă dintr-un singur fel de atomi nu poate fi chirală.

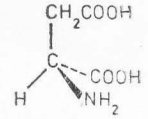
5. Identificați elementele de chiralitate din următorii compuși:



III



IV



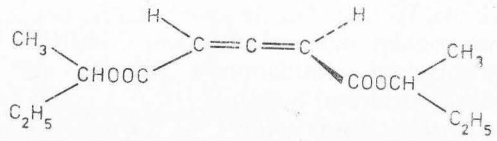
V

trans-ciclooctenă (v. p. 172); hexahelicenă (v. p. 165)

VI VII

α-*D*-glucopiranoză;

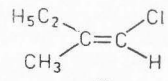
VII



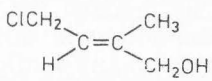
VIII

6. Aplicați convenția $R - E$ în desemnarea derivaților din problemele 2 și 5.

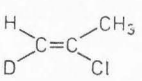
7. Aplicați convenția $Z - E$ în desemnarea tipului de izomerie în următorii derivați



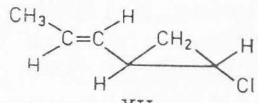
IX



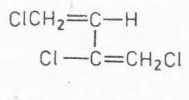
X



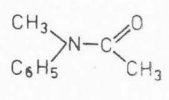
XI



XII



XIII



XIV

CAPITOLUL 4

Enantiomeria

4.1. Proprietăţi enantiomere

Două specii enantiomere se caracterizează prin deplina identitate a parametrilor structurali. Consecinţa nemijlocită a acestei identităţi structurale este identitatea lor sub raportul numeroaselor proprietăţi fizice şi chimice. Condiţiile în care se pot totuşi decela proprietăţi enantiomere diferite sînt precizate de următoarea regulă, general valabilă:

Speciile enantiomere se caracterizează prin proprietăţi fizice şi chimice identice, cu excepţia celor manifestate în condiţii chirale. Asemenea *condiţii chirale* sînt realizate de un efect fizic de natură chirală sau de prezenţa unei substanţe chimice, de asemenea chirală. Trebuie reamintit faptul că însăşi descrierea distinctivă a două specii chirale reclamă o comparare cu un alt termen chiral de referinţă.

Să luăm un exemplu din lumea obiectelor chirale macroscopice, imaginîndu-ne o grămadă de mănuşi de mărime, culoare etc., identice. Comparîndu-le între ele vom constata că, de fapt, în grămadă avem două tipuri de mănuşi aflate între ele în relaţia obiect-imaginea în oglindă. Deşi pare neverosimil, diferenţele între cele două tipuri de mănuşi nu pot fi descrise fără utilizarea unui tip chiral de referinţă. Prin simpla încercare a acestora pe mînă (obiect chiral) distingerea mănuşilor între ele se poate face cu uşurinţă (fig. 4.1).

Trecînd în lumea microscopică, a compuşilor chimici, apare o problemă similară, distingerea prin nomenclatură a enantiomerilor. În sistemul *R — S*, denumirea atribuită enantiomerilor se bazează pe sensul acelor ceasornicului, care constituie un termen chiral de referinţă, în acelaşi sens în care mîna dreaptă sau stîngă a constituit termenul chiral de comparaţie pentru mănuşi.

Marea parte a metodelor fizico-chimice de investigaţie structurală sînt de natură achirală, nesesizînd în consecinţă deosebiri în comportarea enantiomerilor. Exemple de acest gen sînt: punctul de fierbere, indicele de refracţie, spectrele IR, UV, RMN, RES etc. Realizînd însă condiţii chirale, în sensul mai sus definit, devine posibilă decelarea unor însuşiri fizico-chimice diferite. Tabelul 4.1 conţine cîteva exemple de acest gen.

Fig. 4.1. Diferenţierea unui obiect chiral macroscopic (mănuşa) cu ajutorul unui termen chiral de comparaţie (mîna).

TABELUL 4.1.

Proprietăţi fizice sau chimice care pot diferenţia enantiomerii

Proprietatea fizică, chimică sau biochimică	Condiţii în care poate fi decelată comportarea diferită a enantiomerilor	Literatură
Punct de topire	Topirea în prezenţa antipodului sau a unui alt compus chiral	1, 2, 3
Difracţie de raze X	Difracţie de raze X de frecvenţă apropiată celei proprii unor legături cu atomi grei	4
Cromatografie (pe coloană, în fază gazoasă). Cromatografie pe hîrtie	Fază staţionară chirală Prin natura chirală a celulozei	5

[1] K. Freudenberg, *Stereochemie*, F. Deuticke, Leipzig, Wien, 1933; a) p. 662.

[2] E. Eliel, *Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen*, Verlag Chemie, 1966 (traducerea germană a versiunii engleze este completată). a) 51—56.

[3] R. L. Shriner, R. Adams şi C. S. Marvel, *Stereoisomerism*, cap. 4 în *Organic Chemistry*, Ed. H. Gilman, J. Wiley, New York, 1953.

[4] S. Ramaseshan, în *Advanced Methods of Chrystallography*, Ed. G. N. Ramackandran, Acad. Press. 1964, p. 67; J. C. P. Schwarz, *Physical Methods in Organic Chemistry*, Oliver & Boyd, Edinburgh, 1968, p. 270. Pentru difracţia anormală cu atomi uşori v. D. W. Engel, Nature (Phys. Sc.), *229*, 28 (1971).

[5] E. Lederer şi M. Lederer, *The Separation of Stereoizomers in Chrystallography*, Elsevier, Amsterdam, 1957, cap. 9; W. Parr, C. Yang şi E. Gil-Av, *Advances in Chromathography 1970*, Ed. A. Zlatkis, University of Houston-Texas, 1970, p. 287.

TABELUL 4.1. (continuare)

Spectroscopie: RMN	Solvenți chirali sau agenți de deplare chimică de natură chirală	6
— IR sau Raman	Radiație circular polarizată	7
Metode chiroptice:		
— Polarimetrie	Cei doi enantiomeri rotesc cu aceeași valoare, dar în sens opus, planul luminii liniar polarizate.	8
— Dicroism circular	Enantiomerii absorb în măsură diferită lumina circular polarizată.	
Solubilitate	Solvatare în mediu chiral	9
Ractivitate chimică	În reacții cu un alt compus chiral	10
	Reacții influențate de prezența unui alt compus chiral (substrat, catalizator, mediu etc.)	11
Miros	În principiu întotdeauna; evident, funcție de natura mirosului și de sensibilitatea observatorului	12
Gust	Diferențe semnificative au fost observate în special la aminoacizi	13
Reacții enzimatice	Enzimele fiind specii chirale, în procesele biochimice enantiomerii se comportă diferit.	14
Stabilitatea fotochimică	Reacții fotochimice decurgînd în lumină circular polarizată.	15

[6] W. H. Pirkle, J. Amer. Chem. Soc., *88*, 1837 (1966); W. Schurig, Tetrahedron Letters, *1968*, 2617; G. M. Whitesides și D. W. Lewis, J. Amer. Chem. Soc., *92*, 6979 (1970); *93*, 5914 (1971).

[7] L. R. Ingersoll, Phys. Rev., *23*, 489 (1906); B. Bosmick și M. Moscowitz, J. Amer. Chem. Soc., *94*, 4750 (1972); L. D. Barron, M. P. Boguard și A. D. Buckingham, *ibid.*, *95*, 603 (1973).

[8] Pentru metodele chiroptice v. literatura din secțiunile 4.2 și 4.3.

[9] A. Luttringhaus și D. Berrer, Tetrahedron Letters, *1959*, 10; Angew. Chem., *70*, 439 (1958); K. Amaya, Bull. Chem. Soc. Japan, *34*, 1689, 1803 (1961).

[10] W. Marckwald și A. McKenzie, Chem. Ber., *32*, 2130 (1899); S. Goldschmidt cap. 9 în citat 1; p. 78 din citat 2.

[11] J. E. Klabunowski, *Asymetrische Synthese*, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1963; J. D. Morrison și H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice Hall Englewood Cliffs, New York 1971.

[12] J. E. Amoore și D. Venstrom, J. Food Science, *31*, 118 (1966); S. L. Murov și M. Pickering, J. Chem. Educ., *50*, 74 (1973).

[13] v. citat 1, cap. 3; citat 2 cap. 10.

[14] v. citat 1, p. 921; R. Bentley, *Molecular Asymmetry in Biology*, vol. I, Academic Press, 1969; vol. II, Academic Press, 1971; W. Allworth, *Stereochemistry and its Applications in Biochemistry*, J. Wiley, New York, 1972.

[15] W. Kuhn și E. Knopf, Z. Phys. Chem., (*B*) *7*, 292 (1930); W. J. Bernstein, M. Calvin și O. Buckardt, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 527 (1973).

În privința însușirilor chimice, enantiomerii se comportă chimic diferit doar în reacții cu un alt compus chiral. Acesta din urmă poate fi: partener, catalizator, mediu de reacție sau participant într-o anumită formă la procesul chimic în cauză. În procesele biochimice, prin natura chirală a enzimelor, catalizatorii proceselor biochimice, precum și ai altor substraturi biochimice, se constată o înaltă stereospecificitate. Aceasta se manifestă prin reactivitatea selectivă a speciilor enantiomere, dintre care, de regulă, numai o singură formă este biologic activă.

Dintre metodele fizice redate în tab. 4.1. se detașează ca importanță pentru stereochimie așa-numitele *metode chiroptice*, adică acele metode care studiază proprietățile optice ale moleculelor, funcție de chiralitatea lor. Constituind mijlocul cel mai accesibil de distingere între forme enantiomere și, prin aceasta, de stabilire a configurației, respectiv a conformației lor, în cele ce vor urma se vor discuta mai pe larg principiile teoretice care stau la baza acestor metode.

4.2. Metode chiroptice*

Interacțiunea radiației luminoase cu mediul material pe care îl străbate poate fi apreciată prin măsurarea următoarelor două efecte:

— *refracția luminii*, corelată cu modificarea vitezei de propagare a luminii în mediul investigat (v_m), în raport cu viteza ei în vid. Indicele de refracție al aerului fiind $n_0 = 1$, din relația:

$$n_m : n_0 = v_0 : v_m, \text{ rezultă:}$$

$$n_m = \frac{v_0}{v_m}. \tag{1}$$

— *absorbția luminii*, care constă în scăderea intensității acesteia după traversarea mediului (I), față de intensitatea inițială (I_0). Acest efect se datorează în primul rînd unor tranziții electronice. Constanta care exprimă puterea de absorbție a mediului se numește extincție (sau densitate optică) și se notează cu ε, definită prin următoarea relație:

$$I = I_0 \cdot 10^{-\varepsilon}; \quad \varepsilon = \log \frac{I_0}{I}. \tag{2}$$

* v. bibliografia generală la sfîrșitul secțiunii 4.2.

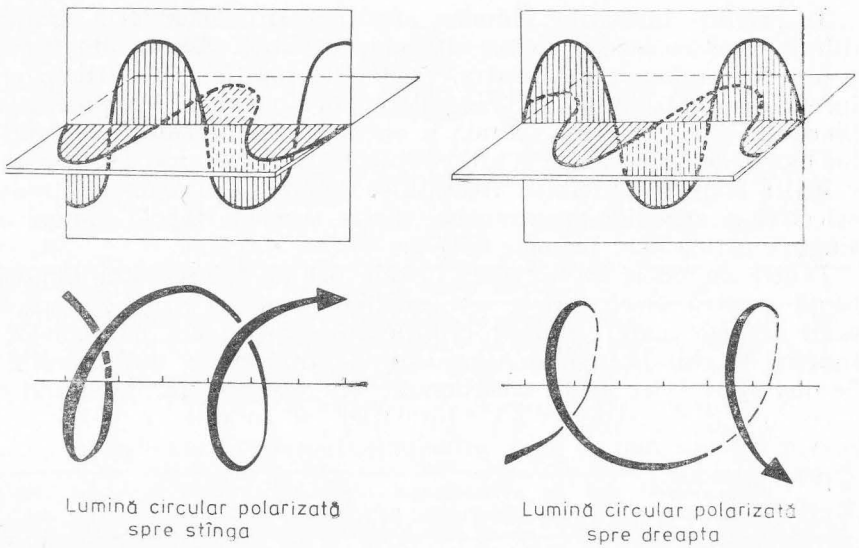


Fig. 4.2. Compunerea luminii circular polarizate spre dreapta şi spre stînga.

Analog altor efecte fizice, refracţia sau absorbţia realizată de două specii enantiomere poate fi selectivă dacă *se asigură natura chirală a radiaţiei luminoase* cu care se operează. Această condiţie este satisfăcută de aşa-numita *radiaţie circular polarizată*.

O rază circular polarizată rezultă din compunerea a două vibraţii perpendiculare, aflate una faţă de cealaltă la o întîrziere de fază de $\lambda/4$ (fig. 4.2).

Din fig. 4.2 reiese că există două modalităţi în care cele două vibraţii se pot compune, rezultatul fiind fie o spirală de dreapta (radiaţie circular polarizată spre dreapta, CPD), fie o spirală de stînga (radiaţie circular polarizată spre stînga, CPS). Proiecţia traiectoriei descrise de capătul vectorului cîmp electric (sau magnetic) al acestor radiaţii, pe un plan perpendicular pe direcţia de propagare este un cerc, de unde şi denumirea de *raze circular polarizate*. Dată fiind relaţia de chiralitate dintre cele două spirale, este de aşteptat ca acestea să interacţioneze diferit cu un mediu chiral. Într-adevăr, viteza de propagare într-un astfel de mediu a razei CPD nu va fi identică cu cea corespunzătoare razei CPS. Din fericire pentru experimentator, măsurarea mai dificilă a acestei diferenţe între vitezele de propagare poate fi ocolită, existînd o proprietate fizică, direct corelată cu aceasta şi care poate fi determinată foarte precis. Această proprietate, descoperită încă la începutul secolului trecut, este cunoscută sub numele de activitate optică.

4.2.1. Activitatea optică

Dacă la compunerea în fază a celor două radiaţii circular polarizate în sens opus (v. fig. 4.2) se anulează componenta verticală, rezultă o vibraţie într-un singur plan (cel al hîrtiei). Admiţînd că vitezele de propagare a celor două raze CP sînt identice, un observator va constata că poziţia celor doi vectori (E_D şi E_S) va fi simetrică în orice moment faţă de linia mediană dintre aceştia şi pe care se găseşte rezultanta lor (linia îngroşată din fig. 4.3). Spre deosebire de radiaţia circular polarizată, a cărei secţiune transversală a fost un cerc, secţiunea în acest caz va fi o dreaptă, motiv pentru care se vorbeşte de *rază luminoasă liniar polarizată*. Radiaţia liniar polarizată este echivalentă cu rezultanta compunerii celor două raze CP. Direcţia liniei de polarizare suferă o schimbare la

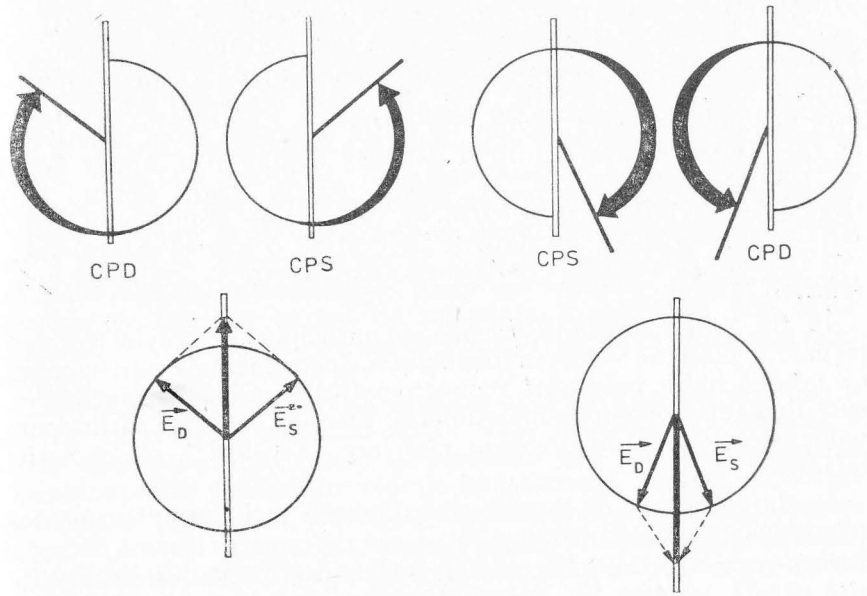


Fig. 4.3. Rază luminoasă liniar polarizată.

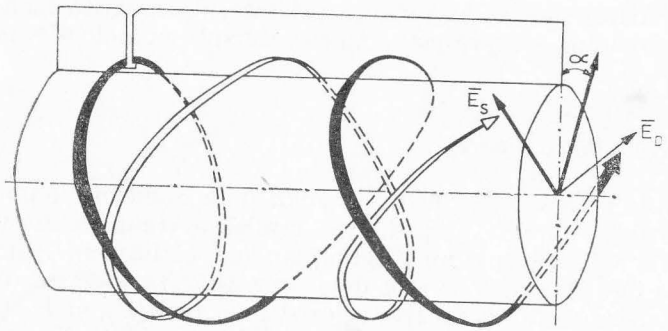


Fig. 4.4. Interacţiunea mai puternică a unui mediu material cu o rază CPS

traversarea unui mediu chiral, vitezele de propagare a celor două componente CP nemaiavînd aceeaşi valoare.

Astfel, interacţiunea mai puternică a unui mediu material cu componenta CPS, de ex., are drept rezultat o viteză de propagare mai mică a acesteia decît a razei CPD ($v_S < v_D$), ceea ce conform ecuaţiei (1) înseamnă $n_D < n_S$. La un moment dat, raza CPD va avea un oarecare avans faţă de raza CPS. Rezultata compunerii lor vectoriale se va găsi pe o linie rotită cu un unghi α faţă de direcţia iniţială de polarizare (fig. 4.4). Mărimea *activităţii optice,* cum este denumită această acţiune de rotire a luminii liniar polarizate, se caracterizează prin sensul şi valoarea unghiului α, numit unghi de rotaţie. Convenţional, se acordă acestui unghi semnul (+) dacă rotaţia, privită spre sursa de lumină, se produce în sensul acelor ceasornicului. Substanţele prezentînd o asemenea activitate vor fi *dextrogire,* spre deosebire de cele *levogire* ($\alpha < 0$) sau *optic inactive* ($\alpha = 0$).

În fig. 4.5 se prezintă schema de principiu a unui instrument cu care se măsoară valoarea unghiului α. Instrumentele care lucrează cu lumină liniar polarizată monocromatică se numesc polarimetre, spre deosebire de spectropolarimetre, aparate capabile să măsoare valoarea lui α pe un domeniu mai larg de valori λ ale radiaţiei incidente.

În afară de sursa de lumină, polarimetrele mai conţin[19] următoarele elemente constitutive:

Polarizorul (prismă Nicol; Glan-Thompson; Wollaston sau de altă natură, v. citat 19), care realizează polarizarea liniară a radiaţiei luminoase, permiţînd numai trecerea vibraţiilor avînd o singură

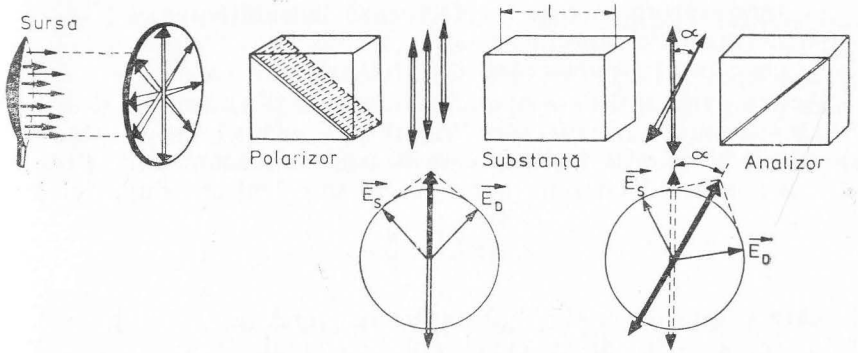


Fig. 4.5. Schema de principiu a unui instrument de măsurarea a rotaţiei optice.

orientare (planul hîrtiei în fig. 4.5). Polarizorul produce astfel o radiaţie liniar polarizată sau, altfel spus, două raze circular polarizate, avînd aceeaşi intensitate şi viteză de propagare, dar sensuri opuse.

Cuva, avînd forma unui tub de lungime l în care se introduce substanţa a cărei activitate optică urmează a fi măsurată.

Analizorul este cel care permite măsurarea unghiului α cu care substanţa a rotit vectorul luminii liniar polarizate. În construcţiile clasice, analizorul este o altă prismă de polarizare, rotită cu 90° faţă de direcţia de vibraţie a polarizorului propriu-zis. Un asemenea montaj duce la o intensitate nulă (sau minimă) a luminii transmise. Depinzînd de efectul de rotire a compusului optic activ, intensitatea minimă va apare la $90° \pm \alpha$, faţă de polarizor. Problema se rezumă astfel la găsirea celor două poziţii la care intensitatea luminii este minimă. Spectropolarimetrele moderne folosesc diverse soluţii constructive pentru partea de măsurare a unghiului, ale căror descrieri sînt redate mai amplu în bibliografia de la sfîrşitul acestei secţiuni[19, 23, 27].

Condiţia structurală pentru apariţia activităţii optice este chiralitatea moleculară (sau cristalină). Spre deosebire de speciile a căror activitate optică este determinată de structura cristalină chirală, speciile moleculare chirale îşi păstrează această activitate şi în stare topită sau dizolvată. Speciile moleculare enantiomere rotesc cu aceeaşi valoare, dar în sensuri opuse lumina liniar polarizată.

În afară de factorii structurali interni, mărimea, şi uneori sensul rotaţiei, este influenţată şi de alţi factori, şi anume:

— lungimea de undă a luminii polarizate, λ (nm)

— temperatura la care se efectuează măsurătoarea, t (°C)
— natura dizolvantului
— concentrația substanței, c (g/100 ml)

Pentru avantajul de a opera cu o constantă materială, se calculează așa-numita *rotație specifică*, notată cu $[\alpha]$, menționîndu-se de regulă și valorile λ și t la care s-au făcut măsurătorile. Rotația specifică a lichidelor pure optic active se calculează după relația:

$$[\alpha]_\lambda^t = \frac{\alpha}{\rho}, \tag{3}$$

în care ρ este densitatea substanței în g/cm³, α — rotația măsurată, iar l — lungimea cuvei polarimetrului, în dm.

În cazul soluțiilor, rotația specifică este dată de:

$$[\alpha]_\lambda^t = \frac{100\alpha}{lc}, \tag{3'}$$

în care c este concentrația soluției în g/100 ml soluție, celelalte mărimi avînd aceeași semnificație ca mai sus.

O bună parte a măsurătorilor de activitate optică s-au efectuat avînd ca sursă de lumină monocromatică o lampă de sodiu folosind linia D din spectrul de emisie a acestui metal. Această lungime de undă ($\lambda = 589$ nm) apare specificată prin simbolul D la notarea rotației specifice, $[\alpha]_D$. O altă sursă monocromatică accesibilă poate fi obținută din spectrul de emisie a vaporilor de mercur, din care mai des folosită este linia de la 546 nm.

Tabelul 4.2. conține cîteva valori ilustrative de activitate optică a unor substanțe mai des întîlnite.

Pentru a compara mai judicios activitatea optică a unor specii cu molecule de mărime diferită, se recomandă folosirea valorilor de *rotație molară*, notată cu $[\Phi]$ sau uneori cu $[M]$:

$$[M] = [\Phi] = \alpha \cdot \frac{\text{Masă molară}}{100}. \tag{4}$$

Introducînd în expresia (3') concentrația molară $[c]$ exprimată în mol/l, rezultă că:

$$[\Phi] = \frac{\alpha}{l' \cdot c}. \tag{5}$$

În relația de mai sus, spre deosebire de relația (3'), l' este exprimat în metri.

Așa cum rezultă din tabelul 4.2., concentrațiile influențează mărimea sau chiar și sensul activității optice (v. acidul malic). Din această cauză este necesar a menționa de fiecare dată concentrația la care s-au făcut determinările. Dependența rotației specifice de temperatură poate fi exprimată în unele cazuri sub forma unor relații simple cum ar fi relația (6) pentru zaharoză ($c = 15{,}4$ g/100 ml H_2O):

$$[\alpha]_D^t = \frac{+66{,}53°}{1 + 0{,}000461\,(t - 20°)}. \tag{6}$$

TABELUL 4.2.

Rotațiile specifice ale unor substanțe optic active mai des întîlnite [16,17]

Compus optic activ	Lungimea de undă	Temp. °C	Solvent	Concentrație[a]	Rotație specifică
Ac. camforsulfonic	D	20	apă		+23,9
Ac. lactic	D	15	apă	10,5	+3,82
				5,0	+3,33
				2,5	+2,67
Ac. malic	D	20	apă	8,4	−2,30
				16,6	−1,7
				46,5	+1,0!
Ac. mandelic	D	20	apă	2,01	+155,5
Ac. tartric	D	25	apă	20*	+12,5
				30*	+11,0
				40*	+9,5
				50*	+8,0
	D	15	apă	c*	$+15{,}06° - 0{,}131c$*
Camfor	D	20	benzen	c*	$+56{,}0 - 0{,}166c$* (domeniu c* = 47−90)
Chinină	D	20	benzen	0,6*	−136
Cinconină	D	20	$CHCl_3$	0,6*	+209,6
Codeină	D	20	etanol	5,0*	−135,8
α-feniletilamină	D	20	—		−40,3
D-glucoză	D	20	apă		$+52{,}5 + 0{,}25c$*
	546 nm	20	apă		$+62{,}03 + 0{,}426c$*
D-lactoză	546 nm	20	apă	5,0	+61,9
	D	20	apă	5,0	+52,4
D-manoză	D	20	apă	10,2	+14,1
Nicotină	D	20	apă	1,0−16,0*	−77,0
Mentol	D	20	benzen	8−100*	−164,0
			etanol	9,6*	−50,6
		35	—	—	−49,7
		20	etanol	11,3*	−31,9
Stricnină	D	20	etanol	0,9	−128,0

Observații: a) Concentrațiile c (fără indice) sînt exprimate în g/100 ml soluție; concentrațiile c* sînt exprimate în g/100 g soluție.

Pentru solvenţi care nu interacţionează prea puternic cu specia dizolvată, valoarea rotaţiei specifice poate fi corelată cu indicele de refracţie n al mediului. Rotaţia molară astfel corectată poartă denumirea de *rotivitate* şi se notează cu $[\Phi']$:

$$[\Phi'] = [\Phi] \frac{3}{n^2 + 2}. \tag{7}$$

Variaţia activităţii optice în funcţie de lungimea de undă a radiaţiei liniar polarizate, numită *dispersie optică rotatorie*, a constituit şi constituie un cîmp de investigaţii fructuoase pentru stereochimie.

4.2.2. *Dispersia optică rotatorie** (*DOR*)

Dependenţa rotaţiei molare de lungimea de undă a radiaţiei liniar polarizate este exprimată de relaţia (8), stabilită încă în 1825 de către Fresnel:

$$[\Phi] = \frac{18\,M}{\rho\lambda}(n_S - n_D), \tag{8}$$

în care M — masa moleculară, ρ — densitatea, n_S şi n_D — indicii de refracţie pentru razele CPS şi CPD. Diferenţa din paranteză în relaţia (8) este de ordinul 10^{-6}, aşa cum rezultă din următorul exemplu numeric: $[\Phi] = 120°$; $M = 180$; $\rho = 1$ şi $\lambda = 583$ nm, de unde $n_S - n_D = 2{,}2 \cdot 10^{-6}$.

Ţinînd seama de dependenţa indicilor de refracţie de λ, ecuaţia lui Fresnel poate fi transformată în relaţii mai complicate, care însă să exprime fidel variaţia lui $[\Phi]$ cu λ. Asemenea relaţii, cunoscute sub numele de *ecuaţiile lui Drude*, au următoarea formă:

$$[\Phi] = \frac{K_1}{\lambda^2 - \lambda_1^2} + \frac{K_2}{\lambda^2 - \lambda_2^2} + \ldots = \sum_i \frac{A_i}{\lambda^2 - \lambda_i^2}, \tag{9}$$

în care termenii K şi A sînt constante, λ — lungimea de undă a luminii incidente, iar λ_i — lungimile de undă ale benzilor de

* În limba engleză termenul se numeşte *Optical Rotatory Dispersion*, de unde şi prescurtarea ORD întîlnită în cele mai multe texte străine.

[16] C. Hodgman, Ed., *Handbook of Chemistry and Physics*, Chemical Rubber Publishing Co., Cleveland, 1964.

[17] *Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie*, Springer Verlag, Berlin, 1910, 1931, 1960.

absorbţie corespunzătoare substanţei. Drept exemplu se va reda ecuaţia lui Drude găsită pentru dispersia optică a rotaţiei prezentate de (+)-dietiltartrat[18]:

$$[\alpha]^{20} = \frac{25{,}005}{\lambda^2 - 0{,}03} - \frac{20{,}678}{\lambda^2 - 0{,}056}. \tag{10}$$

Pentru măsurători efectuate în domenii spectrale îndepărtate de benzile de absorbţie ale substanţei ($\lambda^2 \gg \lambda_i^2$), relaţia (9) devine:

$$[\Phi] = \frac{K}{\lambda^2 - \lambda_0^2} \cong \frac{K'}{\lambda^2}. \tag{9'}$$

Această relaţie descrie curbele DOR ale substanţelor transparente în domeniul ultravioletului şi vizibilului. Forma unei asemenea *curbe normale* de DOR este redată în fig. 4.6. Curbele normale, la care rotaţia molară creşte în sens pozitiv cu scăderea lui λ se numesc curbe pozitive. Curbele normale pentru care scăderea lui λ conduce la creşterea în sens negativ a lui $[\Phi]$ se numesc curbe negative.

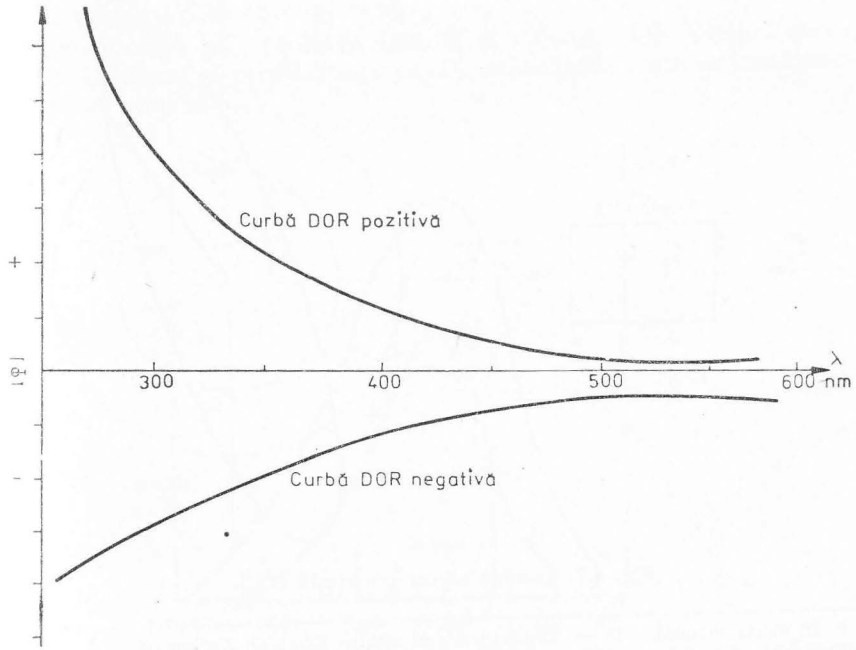


Fig. 4.6. Curbe DOR normale.

În domeniul benzilor de absorbție ale substanței, curbele DOR capătă o formă particulară. Efectul anormal de dispersie se datorează absorbției inegale a celor două componente circular polarizate, fenomen numit la rîndul său *dicroism circular* (DC). Apariția dispersiei anormale cu fenomenul de dicroism circular poartă denumirea de *efect Cotton.*

4.2.3. Dicroism circular (DC)*

O substanță optic activă absoarbe diferențiat cele două componente CP ale luminii liniar polarizate. Valoarea diferită a celor doi coeficienți de absorbție ($\varepsilon_S \neq \varepsilon_D$) va avea drept rezultat slăbirea inegală a intensității celor doi vectori E_D și E_S după ce lumina a traversat un astfel de mediu. Rezultanta compunerii acestor vectori nu va mai fi o linie, ci o elipsă, ducînd așadar la o lumină eliptic polarizată (v. fig. 4.7).

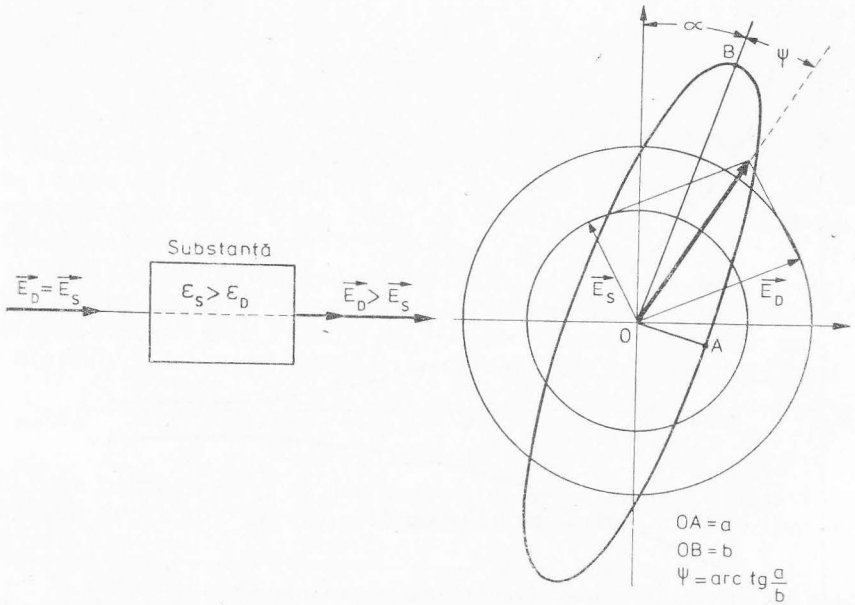


Fig. 4.7. Lumină eliptic polarizată (DC).

* În texte străine, CD — după termenul englez *Circular Dichroism.*

[18] T. M. Lowry și J. O. Cutter, J. Chem. Soc., *121*, 532 (1922).

Mărimea acestui efect numit *dicroism circular* este caracterizată de elipticitatea diagramei vectoriale. Această elipticitate (notată cu ψ) exprimă o relație între raportul axei mici (a) și axei mari (b) a elipsei ($\psi = \text{arc tg } a/b$). Valoarea lui ψ depinde de concentrația soluției (c), de grosimea stratului (l în dm), cît și de diferența dintre cei doi coeficienți de extincție $\Delta\varepsilon = \varepsilon_D - \varepsilon_S$:

$$\psi = 33 \cdot c \cdot l \cdot \Delta\varepsilon. \tag{11}$$

Elipticitatea specifică este $[\psi] = \psi/l \cdot c$, elipticitatea molară calculîndu-se conform relației:

$$[\theta] = [\psi]M/100. \tag{12}$$

În cazurile nu prea complicate, maximul curbei de dicroism circular corespunde cu valorile λ_{max} din spectrele UV-vizibil a substanței cercetate (v. un exemplu în fig. 4.8).

Convențional se vorbește de efect DC (sau efect Cotton) pozitiv pentru valori pozitive ale elipticității molare $[\theta]$, sau de efect DC (sau efect Cotton) negativ pentru elipticități molare negative (deci pentru cazurile în care $\varepsilon_S > \varepsilon_D$).

Alura curbei DC, pe lîngă semnul și valoarea lui $[\theta]$ mai poate fi caracterizată și prin lățimea ei (Γ), măsurată în nm la jumătatea înălțimei acesteia.

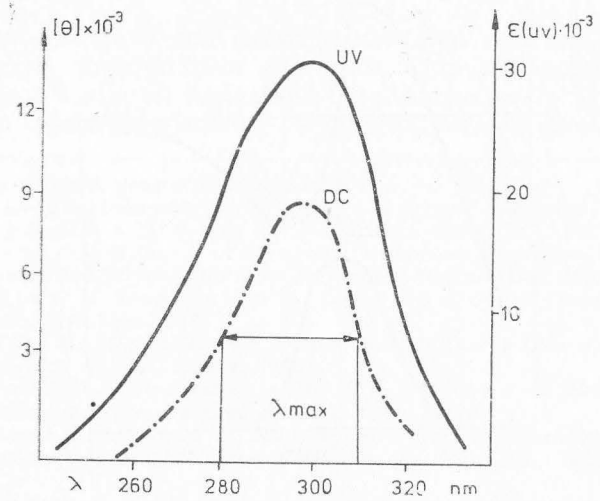


Fig. 4.8. Compararea unei curbe de absorbție în UV cu curba DC corespunzătoare.

4.2.4. *Curbe DOR anormale*

Spre deosebire de alura normală a curbei DOR, redată în fig. 4.6., absorbţia inegală a celor doi vectori conduce la variaţii foarte bruşte ale rotaţiei molare. Se observă de regulă chiar şi schimbarea sensului de rotaţie. Prin convenţie, curba DOR este pozitivă dacă aceasta trece spre valori mai pozitive ale lui $[\Phi]$ odată cu creşterea lui λ. Trecerea valorilor $[\Phi]$ spre valori mai negative odată cu creşterea lui λ duce la curbe DOR negative.

Curba DOR din fig. 4.9 (avînd o ramură negativă la valoarea λ_{max}) oglindeşte şi relaţia existentă între poziţia şi sensul efectului DC corespunzător.

Se observă că punctul de inflexiune din curba DOR apare aproximativ la valoarea λ_{max} a curbei DC (cu valori $[\theta] < 0$ în fig. 4.9).

Forma curbelor DOR anormale este caracterizată de poziţia şi valoarea maximelor, minimelor şi punctelor de inflexiune, precum şi de amplitudinea acestora, *a*. Amplitudinea curbelor DOR se

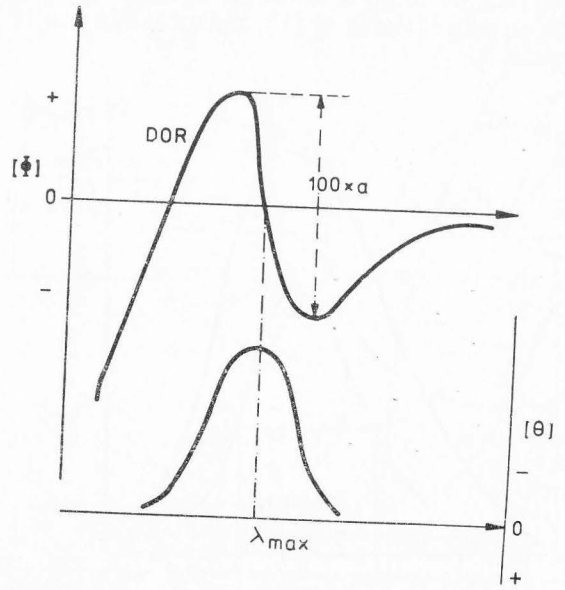


Fig. 4.9. Curbele DOR-anormale şi DC la valoarea λ_{max}.

calculează din diferenţele rotaţiilor molare corespunzătoare maximului ($[\Phi]_{deal}$) şi minimului ($[\Phi]_{vale}$):

$$a = \frac{[\Phi]_{deal} - [\Phi]_{vale}}{100}. \tag{13}$$

Pentru cazurile obişnuite, cînd curba corespunzătoare DC are o formă gaussiană este aproximativ valabilă relaţia:

$$a \simeq 40 \cdot \Delta\varepsilon. \tag{14}$$

Corelarea mai riguroasă a curbelor DOR şi a celor DC este realizată de relaţiile Kronig—Kramers[26]:

$$[\Phi]_\lambda = \frac{2}{\pi} \int_0^\infty [\theta]_{\lambda'} \frac{\lambda'}{\lambda^2 - \lambda'^2} d\lambda \tag{15}$$

$$[\theta]_\lambda = -\frac{2}{\pi\lambda} \int_0^\infty [\Phi]_{\lambda'} \frac{\lambda^2}{\lambda^2 - \lambda'^2} d\lambda'. \tag{15'}$$

Se cunosc corelări cu parametrii spectrului UV-vizibil corespunzător.

4.3. Aplicaţiile stereochimice ale metodelor chiroptice

Structura chirală a unui edificiu molecular este cea care determină apariţia proprietăţilor chiroptice. Chimistul experimentator este interesat a afla cît mai multe detalii structurale şi configuraţionale din examinarea acestor proprietăţi. Ideal ar fi ca din sensul

Literatură generală pentru metode chiroptice.

[19] W. Heller, *Polarimetry*, în *Technique of Organic Chemistry*, Ed. A. Weisberger, vol. 1, partea a III-a, cap. 33, Interscience, New York, 1960.

[20] W. Klyne şi A. C. Parker, *Optical Rotatory Dispersion*, în [19], cap. 34.

[21] C. Djerassi, *Optical Rotatory Dispersion*, McGraw-Hill, New York, 1960.

[22] L. Velluz, M. Legrand şi M. Grosjean, *Optical Circular Dichroism*, Verlag Chemie, Weinheim, 1965.

[23] G. Snatzke, *Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry*, Heyden & Sons, London, 1967.

[24] P. Crabbé, *Applications de la Dispersion Rotatoire et du Dichroisme Circulaire en Chimie Organique*, Gauthiers-Villars, Paris, 1967.

[25] P. Crabbé, în *Topics in Stereochemistry*, vol. 1, Interscience, 1967.

[26] G. Snatzke, în *Methodicum Chimicum*, F. Korte Ed., Springer, Berlin, 1973.

[27] I. Pogany şi M. Banciu, *Metode fizice în chimia organică*, Ed. Ştiinţifică, 1972, cap. 2.

și mărimea proprietăților chiroptice să se poată stabili configurația absolută a speciei moleculare, precum și să se afle date cît mai precise cu privire la detaliile conformaționale ale moleculei.

Rezultatele cercetărilor din ultima vreme pledează neîndoielnic pentru existența unor corelații simple dintre structură și sensul efectelor chiroptice. Progrese importante s-au înregistrat și în consolidarea fundamentului teoretic al acestor corelări. Pentru accesibilitatea lor, cît și pentru rolul important pe care l-au avut în dezvoltarea stereochimiei, discutarea corelărilor dintre structură (configurație) și proprietățile chiroptice trebuie începută cu relațiile dintre configurație și activitatea optică.

4.3.1. Configurație și activitate optică

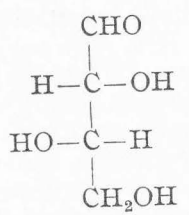
Relații între structură și activitatea optică au fost recunoscute încă din primele studii stereochimice din secolul trecut, fapt care a dus la formularea unor reguli și principii. Aceste principii, numite după autorii lor, ale lui van't Hoff, respectiv Ciugaev, sînt conținute într-o formă sau alta și în alte reguli care vor fi prezentate în această secțiune.

a. Principiul superpoziției (van't Hoff[28]) admite că fiecare centru asimetric (centru de chiralitate în concepția actuală) contribuie individual la valoarea rotației totale prezentată de molecula în ansamblu.

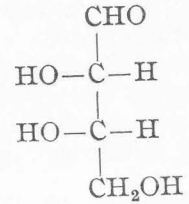
Aplicînd acest principiu unui compus cu doi atomi de carbon asimetrici, ca de ex. 2,3,4-trihidroxibutiraldehida, ar însemna că rotația specifică a fiecărui izomer constituie suma algebrică a acțiunii produse de cei doi atomi de carbon asimetrici în parte. Astfel, 2(*R*)-3(*S*)-4-trihidroxibutiraldehida, numită și *L*-treoză ($[\alpha] = +19{,}0°$) comparată cu 2(*S*)-3(*S*)-4-trihidroxibutiraldehida (*L*-eritroza, $[\alpha] = +14{,}5°$) permite recunoașterea faptului că cei

[28] J. H. van't Hoff, Bull. Soc. Chim. France, *23*, 298 (1875).

doi compuși diferă între ei numai prin configurația la atomul de carbon nr. 2 (*R* în cazul *L*-treozei, *S* în *L*-eritrozei):



L-treoză



L-eritroză

$[\alpha] = x + y = 19°$ $\quad [\alpha] = -x + y = 14{,}5°.$

Notînd cu x rotația produsă de acest atom și cu y rotația proprie a atomului de carbon 3, rezultă că diferența de rotație dintre cele două tetroze se va datora semnului opus pe care x îl va avea în *L*-eritroză, față de *L*-treoză. Rezolvînd sistemul de ecuații de mai sus, se găsește $x = 2{,}25°$ și $y = 16{,}75°$.

Din considerente similare, Brewster[29] obține valoarea de 50° pentru contribuția la rotație a unei grupe de alcool secundar, —CH(OH)— iar mai recent, Carman[30] calculează $\alpha \simeq 90°$ pentru contribuția similară a unei grupe de alcool terțiar.

Ținînd seama de faptul că orientarea moleculelor în fază lichidă este cu totul arbitrară, ideea că o parte a moleculei rotește cu o anumită valoare lumina polarizată nu este tocmai riguroasă. Valorile de rotație rezultă drept însumare a efectelor diferite de rotație produse de moleculele orientate în mod statistic. Cercetări mai precise[30a] au relevat și o altă inexactitate a principiului lui van't Hoff, dovedindu-se că elementele de chiralitate din poziții vecine se influențează reciproc. O independență relativă a doi atomi de carbon asimetrici din aceeași moleculă poate interveni numai dacă aceștia sînt separați prin alți 3—4 atomi de carbon saturați.

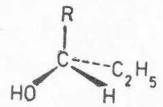
Contribuția influențelor structurale asupra activității optice, în funcție de distanța față de atomul de carbon asimetric, constituie obiectul regulei formulate de Ciugaev.

b. Regula depărtării a lui Ciugaev[31] afirmă că influența unei modificări produse în constituția unei specii optic active asupra

[29] J. H. Brewster, J. Amer. Chem. Soc., *81*, 5475, 5483 (1959).
[30] R. M. Carman, Aust. J. Chem., *26*, 879 (1973); a. v. citat [2] p. 132.
[31] L. Tschugaeff, Ber. dtsch. chem. Ges., *31*, 360 (1898).

valorii rotației specifice este cu atît mai mare cu cît schimbarea se produce mai aproape de centrul de asimetrie (chiralitate).

Valabilitatea acestei reguli este confirmată convingător de valorile unghiurilor de rotație pentru alcoolii avînd structura și configurația arătată mai jos:



1

Așa cum rezultă din tabelul 4.3, rotația specifică a alcoolilor de tip **1**, precum și a unor esteri ai acestora, este susceptibilă de variații, uneori pronunțate, prin modificarea structurală a grupei R. La primii termeni (de ex. înlocuirea lui R = CH_3 cu R = C_3H_7) variațiile sînt mari; la ultimii termeni, introducerea unui atom de carbon în plus în grupa R nu produce practic nici o schimbare în valoarea unghiului de rotație.

Constatarea empirică a lui Ciugaev a căpătat importante semnificații în cadrul corelărilor dintre structură și sensul efectului Cotton (v. mai jos).

c. Reguli de deplasare a rotației. În stabilirea configurațiilor relative, un rol important l-au jucat examinările variației rotațiilor specifice prin modificări sistematice ale structurii. Un exemplu este dat în tabelul 4.3, în care se redau variațiile observate în rotațiile specifice ale unor alcooli de tipul R—CH(OH)—C_2H_5 (**1**) în transformarea acestora fie în acetați, fie în ftalați.

TABELUL 4.3.

Valorile rotației specifice[32] a unor alcooli $RCHOHC_2H_5$ (1) și a esterilor acestora cu acid acetic sau ftalic

R =	metil	propil	*n*-butil	*n*-amil	*n*-hexil	*n*-heptil	*n*-octil
Alcool	−10,3	+5,0	+9,4	+10,7	+10,6	+10,7	+10,7
Acetat	−29,5	−0,8	−7,4	−7,4	−9,7	−9,0	−9,4
Ftalat	−86,5	+18,7	+60,2	+56,6	+52,9	+51,5	+51,2

Se observă din datele cuprinse în acest tabel că o anume modificare a grupei funcționale OH provoacă deplasări $\delta[\alpha]$ oarecum

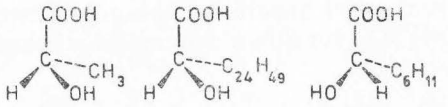
[32] v. citat [1], p. 697.

similare în întreaga serie de alcooli cuprinsă în tabel. Pentru acetați, valoarea $\delta[\alpha]$ este aproximativ de $-18 \pm 1°$, în timp ce pentru ftalați este de cca $+45 \pm 5°$. O excepție o formează primii doi termeni între care se produce o trecere de la o serie la alta (*S* pentru R = CH_3, *R* pentru ceilalți termeni).

Se poate deci enunța regula: modificări structurale similare ale unor grupe funcționale din derivați avînd aceeași configurație la centrul de chiralitate provoacă deplasări similare (ca valoare și în special ca sens). Această regulă este ilustrată și în alte exemple din această secțiune.

d. Regula de deplasare amidică a lui Freudenberg[33] prevede configurația *R* (*d* în notația autorului) pentru acei α-hidroxiacizi la care rotația specifică (la 589 nm) a amidei este mai pozitivă decît cea măsurată pentru acidul liber. Este clar că această regulă este în acord cu regula precedentă, derivînd din aceasta.

Vom considera drept exemplu hidroxiacizii **2**—**4**, avînd configurațiile redate mai jos:



Rotație specifică:	**2**	**3**	**4**
Acid liber:	−3°	−6°	+40°
Amidă:	+22	+30°	−75°

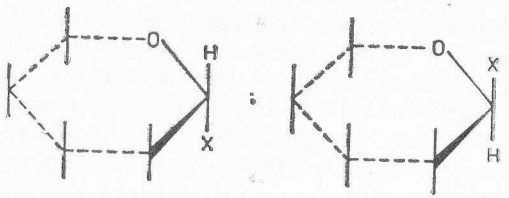
Se observă că transformarea în amidă a acidului lactic levogir (**2**) precum și a acidului cerebronic (**3**) provoacă o deplasare spre valori pozitive a rotației specifice. Aceștia vor avea configurația *R*, așa cum a fost stabilit și pe alte căi. În cazul acidului hexahidromandelic (**4**) dextrogir, transformarea în amidă prezintă o deplasare spre valori negative, acesta făcînd deci parte din seria *S*.

e. Regula izorotației a lui Hudson[34] constituie una din primele aplicații a regulii lui van't Hoff. Conform ipotezei admise de această regulă, rotația molară a unei monozaharide [Φ] (în forma ciclică) este suma contribuțiilor date de atomul de carbon glicozidic ($[\Phi]_g$) și a restului moleculei ($[\Phi]_i$), adică:

$$[\Phi] = [\Phi]_g + [\Phi]_i.$$

[33] K. Freudenberg, Ber. dtsch. chem. Ges. *66*, 177 (1933).
[34] C. S. Hudson, J. Amer. Chem. Soc., *31*, 66 (1909).

Regula izorotației afirmă că la monozaharidele din seria *D* (v. cap. 3), izomerul α va fi mai dextrogir decît izomerul β.



izomer α izomer β

Rotația molară a celor doi anomeri poate fi calculată cu ajutorul relațiilor (16):

$$[\Phi]_\alpha = [\Phi]_g + [\Phi]_i\,;\ [\Phi]_\beta = -[\Phi]_g + [\Phi]_i. \qquad (16)$$

Pentru seria *L* sînt valabile relații similare, dar cu semn schimbat. Devine astfel posibilă evaluarea contribuției (fictive precum s-a arătat) a celor două fragmente moleculare, după cum rezultă de mai jos:

Rotația molară (în CHC_3)[35]	$[\Phi]_\alpha$	$[\Phi]_\beta$	$[\Phi]_g$	$[\Phi]_i$
Pentaacetil-*D*-glucoză	+186°	+71°	+89,5°	+96,5°
Pentaacetil-*D*-manoză	+101	−46	+73,5	+27,5
Tetraacetil-*L*-arabinoză	+54	+187	−66,8	+120,6

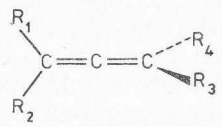
Importanța practică a acestei reguli este că permite să se stabilească foarte ușor configurația carbonului glicozidic pentru diverși derivați de monozaharide.

f. Corelări teoretice. Avînd la bază modelarea mecanic-cuantică sau electromagnetică a fenomenelor de activitate optică, este posibilă evaluarea rotației specifice corespunzătoare unei anumite configurații enantiomere. Valabilitatea metodei de calcul și a principiilor de bază corespunzătoare acestei metode poate fi verificată prin aplicarea metodei pe substanțe la care corelarea activității optice cu configurația s-a făcut pe alte căi. Se impune totuși multă precauție în încercări de generalizare, fiind vorba de reguli cu aplicații limitate la anumite clase de compuși enantiomeri.

Trebuie amintit faptul că un prim indiciu asupra corectitudinii în alegerea etalonului configurativ făcută de Fischer (v. cap. 3) a fost obținut prin corelări teoretice de acest gen. Folosind modelul

de *oscilatori cuplați* pentru fenomenul de rotație optică, W. Kuhn[36] calculează activitatea optică pentru una din configurațiile enantiomere ale acidului lactic, **2**. Configurația acestuia va fi cea admisă dacă prin calcul rezultă valori negative ale lui α, ceea ce este și cazul. Metoda de calcul a lui Kuhn și alte metode asemănătoare cu aceasta[37] au constituit un mijloc de determinare a configurațiilor absolute pentru compuși mai simpli.

Modelul de *conductor elicoidal*, elaborat de Brewster[38], permite calcularea numerică a valorilor de rotație molară pentru unele clase de combinații. Cele mai bune concordanțe cu rezultatele experimentale se constată pentru alenele enantiomere, compuși care se pretează și în alte cazuri pentru calcule teoretice. Această afirmație este ilustrată și de calcularea așa-numitei *funcții de chiralitate* a lui Ruck[39] pentru unele alene. Corespondența excelentă între valorile calculate ale rotației molare și cele determinate experimental este redată mai jos:



R_1	R_2	R_3	R_4	$[\Phi]_D^{25}$	$[\Phi]_{calc.}$
C_6H_5	H	C_6H_5	H	+1958	+1960
C_6H_5	H	COOH	H	+686	+682
C_6H_5	CH_3	COOH	CH_3	+280	+282
C_6H_5	C_2H_5	COOH	C_2H_5	+89	+89

Actualmente se cunosc metode[40] care permit evaluarea destul de precisă a rotației specifice pentru domenii mai largi de valori

[36] W. Kuhn, Z. Phys. Chem., (*B*) *31*, 23 (1936).

[37] J. G. Kirkwood, J. Chem. Phys., *5*, 479 (1937); W. W. Wood, W. Fickett și J. G. Kirkwood, *ibid.*, *20*, 961 (1952); S. F. Mason și G. W. Vane, Tetrahedron Letters, *1965*, 1593.

[38] J. H. Brewster, J. Amer. Chem. Soc., *81*, 5475 (1959); J. H. Brewster, Top. Stereochem., *2*, 1—73 (1967).

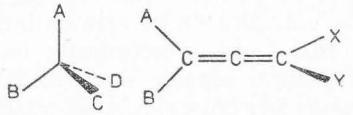
[39] a. E. Ruck, Accounts Chem. Res., *5*, 49 (1972); b. E. Ruck, W. Runge și G. Kresze, Angew. Chem., *85*, 10 (1973).

[40] G. Gould și R. Hoffmann, J. Amer. Chem. Soc., *92*, 1813 (1970); N. Harada, *ibid.*, *95*, 240 (1973).

λ. Efectuînd mai întîi un calcul complet al orbitalilor moleculari (v. secţiunea 1.3) se calculează momentele de rotaţie corespunzătoare diferitelor tranziţii electronice.

Următoarele reguli empirice de corelare a rotaţiilor optice sînt direct legate de teoriile care explică rotaţia optică.

g. Regula lui Boys[41] prevede că o specie moleculară, avînd configuraţia alăturată (**5**), va fi dextrogiră dacă mărimea polariza-



5

6

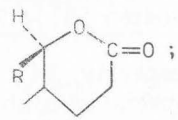
bilităţii celor patru substituenţi descreşte în ordinea A < B < < C < D.

h. Regula lui Lowe[42] se referă la alene enantiomere, **6**, prevăzîndu-se că acestea vor fi dextrogire dacă A este mai polarizabilă decît grupa B pe de o parte şi X mai polarizabilă decît Y pe de altă parte. Cum regula lui Lowe este o extindere a modelului elicoidal a lui Brewster[38], această regulă mai este denumită şi regula Lowe-Brewster. Regula, deşi empirică, are aplicabilitate[43] cu anumite restricţii. Astfel, prin diverse metode s-a stabilit că 1,3-dialchilalenele levogire au configuraţia *R*, în acord cu regula Lowe-Brewster. S-a demonstrat însă că şi (+)-1,2-ciclononadiena are tot configuraţia *R*[43,44], desigur în dezacord cu această regulă. Se consideră[45] că acest dezacord este cauzat de disimetria conformaţională introdusă de puntea $(CH_2)_6$ din nonadienă.

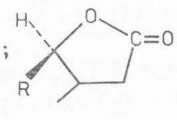
i. Regula lactonică a lui Hudson[46] şi-a găsit o elegantă explicaţie în lumina *regulii sectoarelor*[47] de influenţă a sensului efectului Cotton.

[41] S. F. Boys, Proc. Roy. Soc., *144A*, 655, 675 (1934).
[42] G. Lowe, Chem. Commun., *1965*, 411.
[43] W. R. Moore, H. W. Anderson, S. D. Clark şi T. M. Ozretich, J. Amer. Chem., *93*, 4932 (1971); W. T. Borden şi E. J. Corey, Tetrahedron Letters, *1969*, 313.
[44] R. D. Bach, U. Mazur, R. N. Brummel şi L. H. Lin, J. Amer. Chem. Soc., *93*, 7120 (1971).
[45] W. R. Moore, H. W. Anderson şi S. D. Clark, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 835 (1973).
[46] C. S. Hudson, J. Amer. Chem. Soc., *32*, 338 (1910); W. Klyne, Chem. & Ind., *1954*, 1198.
[47] W. Klyne, P. M. Scopes şi A. Williams, J. Chem. Soc., *1965*, 7237.

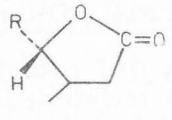
În forma ei originală, regula lactonică prevede că: γ- sau δ-lactonele (**6**—**8**) vor fi dextrogire dacă atomul de hidrogen de la carbonul alcoxi este aşezat sub planul inelului lactonic (**7** şi **8**a) şi vor fi levogire dacă acesta este situat deasupra acestui plan (**8**b).



7



8*a*



8*b*

Pentru lactone mai complexe, avînd mai multe centre de chiralitate în moleculă, se poate aprecia rotaţia proprie lactonei scăzînd contribuţia celorlalte centre calculate dintr-un compus de referinţă (de ex. hidroxiacidul sau esterul corespunzător).

Lucrări mai recente[48] propun extinderea regulii lactonice, arătînd totodată şi limitările acesteia.

4.3.2. Corelaţii între structură şi efectul Cotton[49]

În absenţa efectului Cotton, curbele normale (plane) de dispersie optică rotatorie oferă informaţii practice echivalente cu constatările ce se pot face din valorile de rotaţie specifică măsurate la o singură lungime de undă.

Dimpotrivă, curbele DOR anormale, împreună cu curbele DC, aduc noi şi importante date cu privire la structura spaţială a edificiului molecular cercetat. Termenul comun de efect Cotton (EC) înglobează fenomenul de dicroism circular şi cel de dispersie optică anormală, indisolubil legate între ele.

Efectul Cotton ce apare în domeniul benzilor de absorbţie a substratului optic activ este caracterizat de:

— *poziţia* acestuia pe scara lungimilor de undă λ. Se specifică de regulă valoarea λ la care curba de dicroism circular atinge un maxim (sau un minim la curbe DC negative). La această valoare λ, curba de DOR va prezenta o inflexiune;

[48] V. Sykora şi M. Ramanuk, Coll. Czech. Chem. Commun., *22*, 1909 (1957); G. Fodor şi F. Sóti, Tetrahedron Letters, *1969*, 1917.
[49] M. A. Cotton, Ann. Chim. Phys., *8* [7], 347 (1896); Teză de doctorat, Editura Gauthiers-Villars, Paris 1896.

— *sensul EC*, care este socotit pozitiv pentru $[\theta] > 0$. Curba corespunzătoare DOR va fi de asemenea pozitivă (așa cum a fost definită în secțiunea 4.2). Dimpotrivă, EC este negativ pentru $[\theta] < 0$, curba DOR fiind de asemenea negativă;

— *mărimea EC*, caracterizată deopotrivă de valoarea amplitudinii (a) a curbei DOR, respectiv de valoarea $[\theta]$ la λ_{max} a curbei DC;

— *structura fină* a curbelor DOR, respectiv DC, care pot fi corelate și interpretate de la caz la caz în special cu ajutorul curbelor de absorbție UV-vizibil.

Poziția efectului Cotton este delimitată de valoarea λ_{max} a benzii de absorbție electronică. Există numeroase posibilități de corelare a structurii cu poziția și cu intensitatea absorbției în UV-vizibil[50]. Apariția efectului Cotton este condiționată de posibilitatea unei absorbții electronice, deci de existența în moleculă a cel puțin unei grupe cromofore. Prin *grupă cromoforă* se înțelege o unitate structurală din moleculă având electroni mobili (π sau electroni neparticipanți) capabili să sufere tranziții electronice[51] în domeniul 185—800 nm.

Tabelul 4.4 prezintă cele mai cunoscute grupe cromofore, împreună cu poziția benzilor corespunzătoare. O parte din grupele funcționale saturate (OH, Hal, NH_2) precum și legăturile saturate C—C sau C—H ce pot apare într-un compus chiral nu prezintă absorbții în domeniul de interes pentru studiile UV-vizibil. Unele din grupele funcționale reactive pot fi însă transformate în derivați funcționali având proprietăți cromofore (v. tab. 4.4).

Tranziția electronică constă în saltul unui electron aflat într-un orbital de energie inferioară (orbital de legătură sau nelegătură) într-un orbital de energie superioară[51], energia acestei tranziții fiind furnizată de absorbția unei cuante de energie radiante $h\nu$. Care este însă explicația absorbției diferite a două specii enantiomere la excitare cu lumină polarizată? Un cromofor cu structură achirală, chiar dacă se află conținut într-o moleculă chirală, nu ar părea să aibă la o primă vedere nici un motiv să absoarbă diferit raza CP-dreapta de raza CP-stînga.

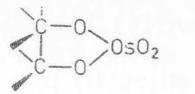
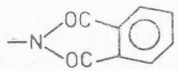
Cromoforul simetric (achiral) este atașat de un schelet molecular chiral. Vecinătatea centrului chiral va perturba structura electro-

[50] H. H. Jaffé și M. Orchin, *Theory and Applications of Ultraviolet Spectroscopy*, J. Wiley, New York, 1962.

[51] v. de ex. F. Badea, *Mecanisme de reacție în chimia organică*, ed. a II-a, Ed. Științifică, 1973, p. 56.

TABELUL 4.4.

Grupe funcționale cromofore sau derivați cromofori ai funcțiilor transparente

Grupă cromoforă	Domeniul de absorbție, nm	Lit.	Grupă funcțională transparentă	Derivat funcțional cromofor	Domeniul de absorbție, nm	Lit.
C=O	270—300	21, 52			260	63
C=S	320—350	53				
C=C	200—210*	50			450; 550	66
N=N	350—380	55	—OH	—O—CS—SCH_3	350—355	67
				—ONO	320—400	68
$-N_3$	280—290	56	$-NH_2$	—NH—CS—SR	330	67
—COOH*	200—210					
esteri	200—220	57			300—330	69
halogenuri	230—240		>NH	>N—NO	370	70
lactone	220—230	58		>N—Cl	260	71
Compuși aromatici			—CH—COOH | NH_2	—CH—COOH | $NHCSC_6H_5$		
Banda E_2	200—220	59			290; 380	72
Banda B	260—280					
Compuși heterociclici						
Pirimidine		60				
Purine			—COOH	—CO—NH—$CSNR_2$	340	73
Flavone		61				
Pirazoli		62				
Polipeptide		63		—CS—$NHCH_3$	325—360	74
Polinucleotide		64				

Observații: * Studierea acestor cromofori nu se poate face decît cu aparatură DOR și DC perfecționată. Au existat însă studii anterioare pentru acești cromofori pe derivați funcționali ai acestora.

[52] W. Klyne, *Saturated Carbonyl Compounds*, în citat 22, cap. 9; p. 431—435 în citat 26.

[53] C. Djerassi, H. Wolf și E. Bunnenberg, J. Amer. Chem. Soc., *84*, 4532 (1962).

[54] A. J. Scott și A. D. Wrixon, Chem. Commun., *1969*, 1182; Tetrahedron, *26*, 3695 (1970); M. Fetizon, I. Hanna, A. I. Scott, A. D. Wrixon și T. K. Devon, Chem. Commun., *1971*, 545.

[55] E. M. Kosower și D. J. Severn, Tetrahedron Letters, *1966*, 3125.

nică a cromoforului, mai ales în starea excitată a acestuia. Aceste specii fac parte din categoria:

A — *Cromofori intrinseci simetrici, dar disimetrici (chirali) perturbați.*

Pe lîngă aceste specii, există sisteme π (respectiv *p*)-electronice care realizează chiar în starea fundamentală o dispoziție chirală. Aceste sisteme vor face parte din categoria:

B — Cromofori intrinsec disimetrici (chirali).

Exemple de cromofori de acest gen sînt multiple, unele dintre acestea fiind redate în fig. 4.10. Chiralitatea este realizată în exemplele redate prin distrugerea elementului esențial de simetrie din cromoforul respectiv: distrugerea planului de simetrie în cazul helicenei (v. și un alt ex. p. 115); distrugerea conjugării între doi cromofori conjugați, prin rotirea acestora în jurul unei axe

[56] C. Djerassi, A. Moscowitz, K. Ponsold și G. Steiner, J. Amer. Chem. Soc., *89*, 347 (1967).
[57] H. Wolf, în citat [22], cap. 20.
[58] J. P. Jennings, W. Klyne și P. M. Scopes, J. Chem. Soc., *1965*, 7211, 7229. H. Wolf, Tetrahedron Letters, *1966*, 5151.
[59] K. Mislow, în citat [22], cap. 10; P. Crabbé, în citat [25], p. 109—168; G. Snatzke și colab., Tetrahedron, *26*, 5013 (1970); *28*, 281 (1972); K. Kuriyama și colab., J. Chem. Soc. (*B*), *1967*, 46.
[60] D. W. Miles, R. K. Robins și H. Eyring, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S., *57*, 1138 (1967).
[61] G. Snatzke, E. Snatzke, A. L. Tökés, M. Rákosi și R. Bógnar, Tetrahedron, *29*, 909 (1973).
[62] R. Hirschman și colab., J. Amer. Chem. Soc., *86*, 1920 (1964).
[63] H. Rosenkranz și W. Scholtan, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chemie, *352*, 896 (1971).
[64] W. C. Johnson și I. Tinoco, Biopolymers, *7*, 727 (1969).
[65] C. Djerassi și colab., Tetrahedron, *19*, 1547 (1963); *21*, 583 (1965).
[66] E. Bunnenberg și C. Djerassi, J. Amer. Chem. Soc., *82*, 5953 (1960).
[67] B. Sjőberg, D. J. Cram, L. Wolf și C. Djerassi, Acta Chem. Scand., 16, 1079 (1962).
[68] M. Legrand și R. Vinnet, Compt. rend., *255*, 2985.
[69] J. H. Brewster și S. F. Osman, J. Amer. Chem. Soc., *82*, 5794 (1960).
[70] C. Djerassi, E. Lund, E. Bunnenberg și B. Sjöberg, J. Amer. Chem. Soc., *83*, 2307 (1961).
[71] H. Ripperger, K. Schreiber și G. Snatzke, Tetrahedron, *21*, 727 (1965).
[72] B. Sjöberg, B. Karlen și R. Dahlbom, Acta Chem. Scand., *16*, 1071 (1962).
[73] C. Djerassi și K. Undheim, J. Amer. Chem. Soc., *82*, 5755 (1960).
[74] J. V. Burakevick și C. Djerassi, J. Amer. Chem. Soc., *87*, 51 (1965).

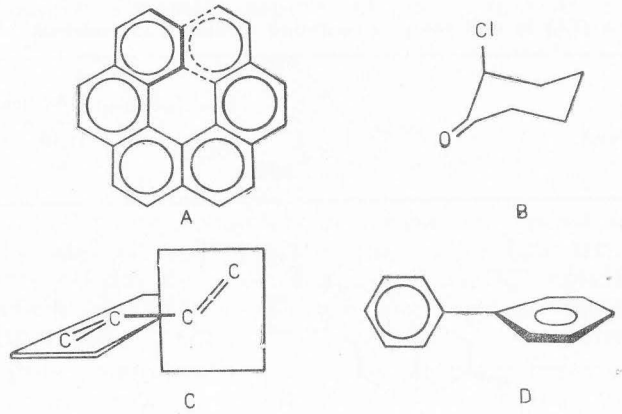


Fig. 4.10. Exemple de cromofori inerent disimetrici. A. Hexahelicena. B. α-halogenociclohexanone. C. Diene conjugate necoplanare. D. Bifenili necoplanari (tranziții din orbitali extinși pe cele două nuclee).

(diene, bifenili), neechivalența celor două fețe ale planului de simetrie din cromofor prin înglobarea acestuia într-un sistem disimetric (clorciclohexanona).

Apariția unui efect Cotton de formă și intensitate particulară mai poate fi provocată și de prezența a două sau mai multe grupe cromofore din moleculă, separate între ele (neconjugate), aflate însă într-o dispoziție spațială chirală. O asemenea situație va fi întîlnită în categoria:

C — Mai mulți cromofori prezentînd interacțiuni puternice dipol-dipol și aflați în dispoziție spațială chirală.

În tabelul 4.5 se redă cîte un exemplu din fiecare categorie de cromofori prezentate mai sus, împreună cu caracteristicile respective ale efectului Cotton. Diferențe semnificative se constată la intensitatea efectului DC. Sînt necesare anumite explicații suplimentare, în legătură cu datele din acest tabel.

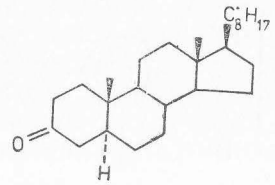
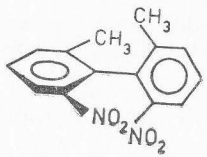
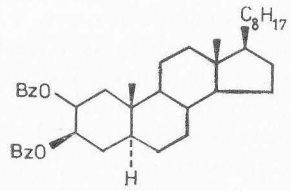
În cazul colestan-3-onei, scheletul ciclopentanoperhidrofenantrenului conține mai mulți atomi de carbon asimetrici. Acest schelet va perturba disimetric tranziția $n \rightarrow \pi^*$ a grupei carbonil.

În cazul derivatului de bifenil, poziția torsionată cu aproximativ 90° a celor două inele conferă sistemului π-electronic din bifenil o constelație chirală.

Dibenzoatul glicolului steroidic din tabelul 4.5 are cele două

TABELUL 4.5.

Efectul Cotton (EC) la unii compuşi conţinînd cromofori în moleculă

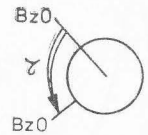
Tipul cromoforului	Exemplu	Poziţia EC în nm	Sensul EC	Mărimea EC DOR *a*	Mărimea EC DC	Lit.
A. Simetric, dar disimetric perturbat.	 Colestan-3-onă în CH_3OH	289	+	55	1,25	75
B. Intrinsec disimetric.	 (*S*)-6,6′-dinitro-2,2′-dimetil-bifenil	295	−	160	−8,9	76
C. Disimetric prin interacţiune dipol-dipol.	 2,3-dibenzoil-oxi-5-α-colestan	234	−	560	−13,9	77

[75] v. citat [22] p. 18.

[76] K. Mislow, E. Bunnenberg, A. Moscowitz, J. Amer. Chem. Soc., *85*, 1342 (1963).

[77] N. Harada şi K. Nakanishi, Accounts Chem. Res., *5*, 257 (1972).

grupe cromofore (benzoil) dispuse sub un unghi τ de sens negativ



(v. cap. 3). Cei doi cromofori formează un aranjament chiral datorită acestei situaţii spaţiale. Din cauza interacţiunii dipol-dipol dintre cei doi cromofori apare o curbă DC cuplată şi anume cu o ramură negativă la valori λ mai mari şi una pozitivă la $\lambda < 225$ nm.

În secţiunea precedentă s-au prezentat unele regularităţi stabilite între configuraţia şi activitatea optică a speciilor enantiomere. Era firească ideea de a căuta corelaţii similare pe baza caracteristicelor efectelor Cotton. Investigaţii în acest sens nu au putut fi efectuate decît după 1954—1955, odată cu realizarea unor spectropolarimetre potrivite cu astfel de studii (v. citatele 19 şi 27).

Cele mai frecvente sînt corelările dintre structură şi sensul efectului Cotton. Deşi există numeroase încercări de a consolida şi fundamenta teoretic corelările făcute cu mărimea şi structura fină a curbelor, rezultatele nu sînt încă suficient de concludente.

Faptul că alura curbelor DOR şi DC prezentate de două specii enantiomere între ele sînt simetrice în raport cu linia de zero (deci de sens contrar) este suficient de clar pentru a nu mai necesita explicaţii suplimentare.

Figura 4.11 ilustrează rezultatele obţinute de Klyne şi colab.[78] în cazul clorhidraţilor de *D*-, respectiv *L*-alanină.

Mult mai importantă decît alura simetrică a curbelor obţinute din cei doi enantiomeri este problema de a stabili căruia dintre enantiomeri îi corespunde efectul Cotton pozitiv şi căruia cel negativ. Asemenea încercări de corelare au fost făcute în primul rînd în cazul cromoforului carbonilic, intrinsec simetric, dar perturbat chiral. Rezultatele unor asemenea încercări s-au concretizat în bine-cunoscuta *regulă a octantelor**, formulată de autori cu renume în domeniul chimiei organice contemporane.

[78] J. P. Jennings, W. Klyne şi P. M. Scopes, J. Chem. Soc., *1965*, 294.

* Regula mai este denumită şi *regula Harvard*, după locul descoperirii ei (Harvard-University, Cambridge, Massachusetts. S.U.A.).

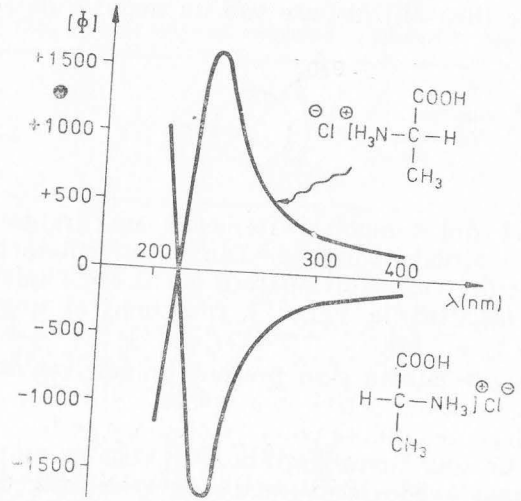


Fig. 4.11. Curbele DOR în cazul a doi enantiomeri (clorhidraţii *D* şi *L*-alaninei).

Regula octantelor[79]

Grupa carbonil prezintă în ultraviolet următoarele benzi:
Banda R, datorată tranziţiei $n \rightarrow \pi^*$, la 280 nm.
Banda K, rezultată în urma unei tranziţii $\pi \rightarrow \pi^*$, la 190 nm.

Regula octantelor analizează contribuţia substituenţilor ataşaţi de grupa carbonil la semnul efectului Cotton în cadrul benzii *R*, deci în jur de 280—300 nm (tranziţie $n \rightarrow \pi^*$).

Sistemul de coordonate carteziene se defineşte în modul ilustrat în fig. 4.12, avînd originea în mijlocul legăturii C = O, iar axa $+z$ îndreptată spre atomul de oxigen şi privitor. După cum se observă din figură, cele trei planuri (*xy*, *xz* şi *yz*) împart spaţiul în opt părţi (octante). Se analizează contribuţia substituenţilor aflaţi în cele patru octante din spatele planului *xy* (domeniul de valori $z < 0$).

Regula octantelor prevede că substituenţii din aceste octante vor contribui la sensul efectului Cotton în funcţie de semnul produsului coordonatelor lor (v. fig. 4.12 dreapta).

Aplicînd principiul semnului rezultat la înmulţirea coordonatelor, din fig. 4.12, rezultă că dintre substituenţii situaţi în octantele din spate:

[79] W. Moffitt, R. B. Woodward, A. Moscowitz, W. Klyne şi C. Djerassi, J. Amer. Chem. Soc., *83*, 4013 (1961).

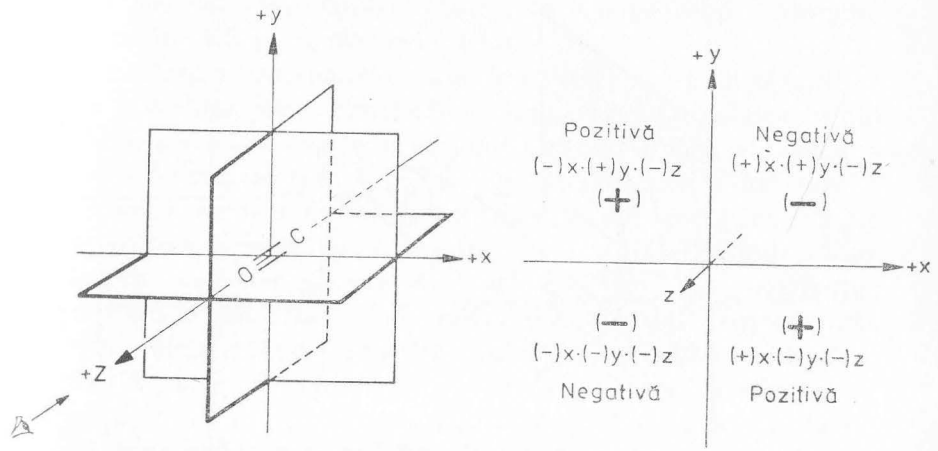


Fig. 4.12. Definirea semnului octantelor în cazul grupei carbonil.

— Substituenţii din stînga sus şi dreapta jos vor genera efect Cotton pozitiv (produsul: $(-x) \cdot (+y) \cdot (-z)$ şi $(+x) \cdot (-y) \cdot (-z)$ va fi final pozitiv).

— Substituenţii situaţi în octantele dreapta sus, respectiv stînga jos, vor contribui la un efect Cotton negativ.

Substituenţii care se vor găsi în planurile nodale de simetrie nu au efect asupra sensului efectului Cotton.

În fig. 4.13 este ilustrată aplicarea regulii octantelor (pentru cromoforul carbonil) în cazul (+)-izomentonei[80].

Molecula de izomentonă este astfel orientată încît atomii de carbon nr. 1 şi 4 din ciclu să se găsească în planul *xz*, iar atomii 2 şi 6 în planul *yz*. Grupa metil este situată în octantul *stînga sus*, contribuind astfel la un efect Cotton pozitiv. În cealaltă octantă pozitivă, *dreapta jos*, se găseşte grupa izopropil. Efectul Cotton pozitiv, prevăzut pe baza regulii octantelor, este confirmat în fig. 4.14 prin curba DOR a izomentonei dextrogire.

Pentru derivaţi carbonilici aciclici este dificil de a preciza sensul efectului Cotton, ţinînd seama de multiplele posibilităţi conformaţionale ce pot fi adoptate de un lanţ alifatic aciclic. Determinînd experimental sensul efectului Cotton şi cunoscîndu-se configuraţiile

[80] C. Djerassi, Proc. Chem. Soc., *1964*, 314.

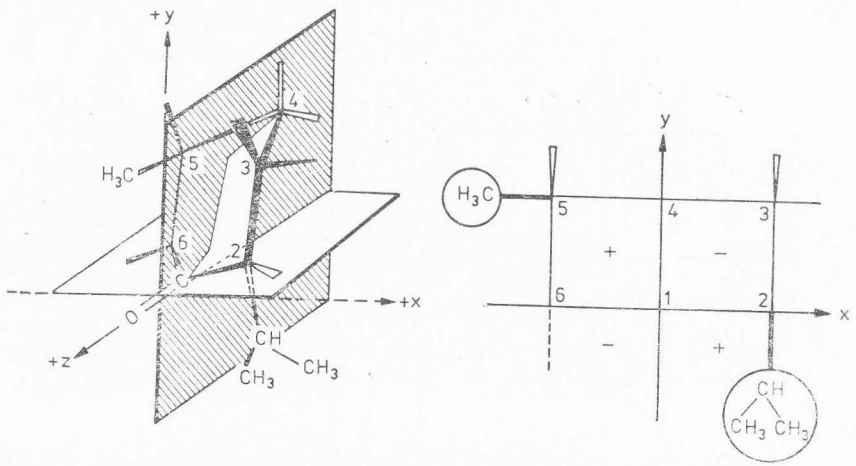


Fig. 4.13. Aplicarea regulii octantelor în cazul (+)-izomentonei. Tăria EC observat depinde de însumarea contribuției celor 2 substituenți.

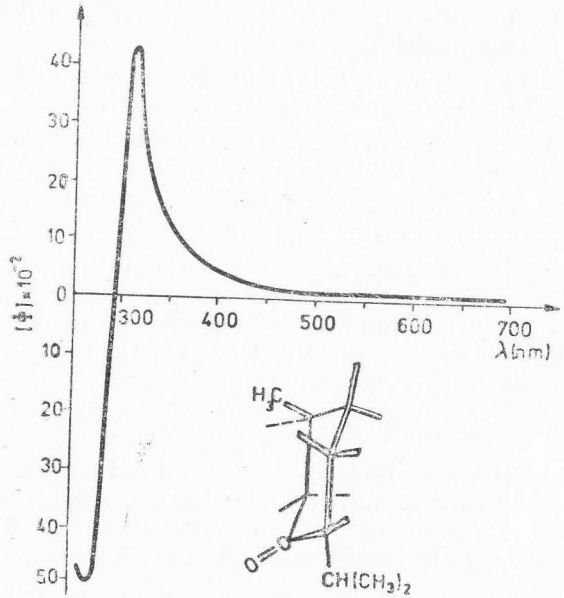


Fig. 4.14. Efectul Cotton în cazul (+)-izomentonei.

absolute, se pot alege conformațiile cele mai probabile corespunzînd sensului EC și regulei octantelor.

Cel mai larg și fructuos domeniu de aplicare a regulii octantelor rămîne însă clasa cetosteroizilor[81]. De fapt, însăși formularea regulii octantelor s-a bazat pe studii chiroptice realizate în acest domeniu.

O altă constatare făcută la început tot pe specii avînd schelet perhidrofenantrenic se referă la contribuția substituenților, funcție de depărtarea acestora față de grupa cromoforă. Unitățile structurale din moleculă (cicluri etc.) definesc sfere de contribuție, prima fiind însăși cromoforul. Inelul din care face parte acesta constituie sfera a doua, substituenții acestuia — sfera a treia și așa mai departe. Este lesne de înțeles că influența substituenților scade cu cît ne îndepărtăm de prima sferă. Substituenții din cel de al treilea inel față de cel din sfera a doua, care conține grupa carbonil (de ex. 5 α-colestan-3-ona din fig. 4.15) vor avea contribuții de intensități mai reduse, dar firește tot în sensul prevăzut de efectul Cotton.

Încercările de a exprima cantitativ dependența contribuției de poziția substituentului față de cromofor nu au dat încă rezultate satisfăcătoare[82].

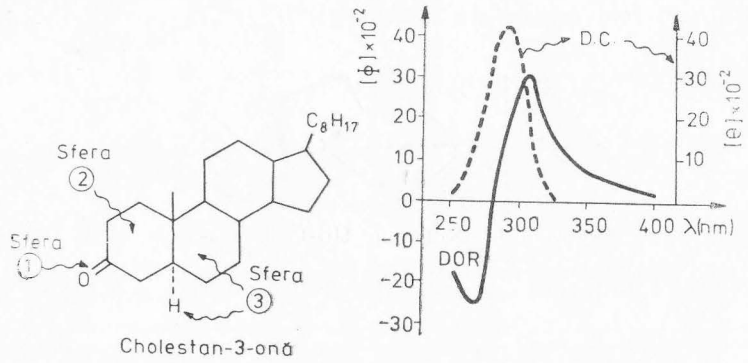


Fig. 4.15. Curbele DOR și DC în cazul colestan-3-onei în metanol.

[81] J. M. Lehn, în citat [23], cap. 23.
[82] W. Klyne, în citat [23], cap. 9.
[83] W. Klyne și D. N. Kirk, Tetrahedron Letters, *1973*, 1483.

Reguli pentru alte tipuri de cromofori

Succesul regulii octantelor, împreună cu răspîndirea mai largă a aparaturii chiroptice, a dat un impuls studierii unor regularităţi similare şi pentru alţi cromofori.

În principiu se aplică aceeaşi împărţire a spaţiului ce înconjoară cromoforul, planurile nodale de simetrie fiind corespunzătoare structurii electronice a acestuia. Sînt analizate apoi contribuţiile substituenţilor aflaţi în aceste sectoare sau octante. În scopul unificării terminologiei s-a propus termenul de *consignate*, dacă sensul contribuţiei corespunde cu sensul produsului de coordonate, şi *dissignate*, dacă îi este opus.

Cromoforul alchenic, C = C, ar fi la prima vedere foarte potrivit, avînd o structură electronică relativ simplă şi o simetrie ridicată. Banda DC este însă cauzată de două tranziţii electronice suprapuse ($\pi \rightarrow \sigma^*$ şi $\pi \rightarrow \pi^*$), ceea ce împiedică interpretarea efectului Cotton cu o singură regulă. După unii autori[84], tranziţia prin a cărei perturbare se poate interpreta corect sensul efectului Cotton este tranziţia $\pi_z \rightarrow \pi_y^*$ ($^1A_g - {}^1B_{xg}$).

Privind dubla legătură C = C în modul arătat în fig. 4.16, s-a dat semnul indicat în partea stîngă a figurii[85] octantelor apropiate de privitor. Deşi regula octantelor explică mulţumitor comportarea a numeroase alchene, printre care şi *trans*-ciclooctena[86] (fig. 4.16 dreapta), au fost semnalate şi excepţii[87].

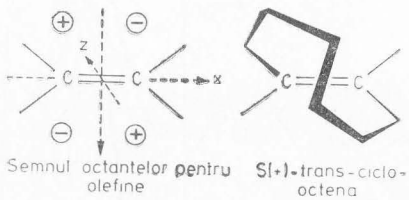


Fig. 4.16. Semnul octantelor în cazul dublei legături alchenice.

[84] M. Yaris, A. Moscowitz şi R. S. Berry, J. Chem. Phys., *49*, 3150 (1968); v. şi N. H. Andersen, C. R. Costin, D. D. Syrdal şi D. P. Snedberg, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 2050 (1973).

[85] A. I. Scott şi A. D. Wrixon, J. Chem. Soc. (D), (1182); Tetrahedron, *26*, 3695 (1970).

[86] M. Tichy şi J. Sicher, Tetrahedron Letters, *1969*, 4609.

Cromofor aromatic

Regulile se referă la cromofori simetrici, dar perturbaţi disimetric datorită vecinătăţii lor chirale. Din cauza unor dificultăţi similare cu cele semnalate la alchene, efectul Cotton a fost mai mult studiat în cadrul benzii ^1L_b. Fig. 4.17 redă regula sectoarelor[88] pentru derivaţi benzenici, semnele referindu-se la substituenţii aflaţi deasupra planului hîrtiei. Vizionarea moleculei se face din direcţia axei x (v. fig. 4.17 partea dreaptă), propunîndu-se cuadrante[89] în sensul arătat de figură. Pentru banda ^1L_a se modifică substanţial sectoarele, în timp ce cuadrantele au aceleaşi semne; apar suprapuneri de tranziţii care pot da corelări eronate.

În cazul cromoforilor aromatici, prezentînd diverse tipuri de chiralităţi moleculare, prevederile efectuate cu ajutorul regulii sectoarelor coincid adesea cu rezultatele experimentale[90,91], ceea ce desigur constituie un stimulent al cercetărilor în această direcţie.

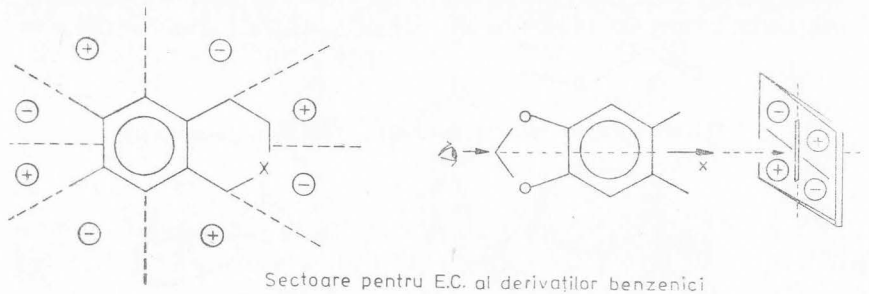


Fig. 4.17. Sectoare pentru EC al derivaţilor aromatici (banda ^1L_b).

[87] M. Fetizon şi I. Hanna, Chem. Commun., *1969*, 1184.

[88] G. Snatzke şi P. C. Ho, Tetrahedron, *27*, 3645 (1971).

[89] G. G. De Angelis şi W. C. Wildman, Tetrahedron, *25*, 5099 (1964).

[90] D. Gust şi K. Mislow, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 1535 (1973).

[91] J. H. Brewster şi R. T. Prudence, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 1217 (1973).

Cromofor lactonic

Cromoforul lactonic este foarte potrivit pentru studii chiroptice (v. regula lui Hudson, secţiunea 4.3.1. i). Sînt cunoscute mai multe reguli empirice. O parte din acestea[92] pornesc de la ideea că grupa lactonică poate fi considerată (în termenii teoriei rezonanţei) ca avînd două grupe carbonil. Suprapunînd cele două octante vor rezulta octante de contribuţie intensă şi octante de contribuţie mai slabă (v. fig. 4.18).

Într-o viziune mai simplă[93] se ţine seama de conformaţia restului inelului lactonic, care nu mai este coplanară cu gruparea lactonică propriu-zisă. S-a constatat că sensul unghiului de torsiune (v. fig. 4.18) corespunde cu sensul efectului Cotton.

Reguli asemănătoare de corelare pentru cromofori simetrici chiral perturbaţi au mai fost stabilite şi pentru azide[94] sau episulfuri[95].

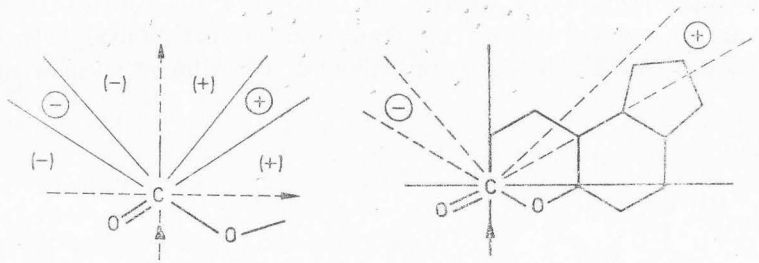


Fig. 4.18. —

[92] J. P. Jennings, W. Klyne şi P. M. Scopes, J. Chem. Soc., *1965*, 7211, 7229, 7237.

[93] H. Wolf, Tetrahedron Letters, *1966*, 5151.

[94] C. Djerassi, A. Moscowitz, K. Ponsold şi G. Steiner, J. Amer. Chem. Soc., *89*, 347 (1967).

[95] K. Kuriyama, T. Komeno şi K. Takeda, Tetrahedron, *22*, 1039 (1966).

Cromofori intrinsec disimetrici

Dată fiind structura chirală a cromoforului, se tinde spre o corelare a sensului acestei chiralităţi cu semnul efectului Cotton.

Regula elicităţii[96] postulează că sensul efectului Cotton reflectă în general chiralitatea structurii moleculare.

Dienele conjugate, care datorită unor factori sterici nu pot fi coplanare, constituie un exemplu pentru corelarea elicităţii structurale cu sensul efectului Cotton.

Fig. 4.19 redă formula proiectivă Newman a α-felandrenei[97]. Efectul Cotton negativ (la + 20°) corespunde cu sensul trigonometric al unghiului de torsiune dintre cele două legături duble (τ negativ). La temperaturi joase (— 170°), efectul Cotton al α-felandrenei este pozitiv, ceea ce indică faptul că la aceste temperaturi predomină cel de al doilea conformer posibil în care unghiul de torsiune este pozitiv. Din măsurătorile chiroptice s-au putut determina diferenţele de entalpie şi entropie dintre cei doi conformeri ($\Delta H = 0{,}28$ kcal/mol; $\Delta S = 2{,}2$ cal/grad·mol).

În încheierea acestei secţiuni trebuie făcută constatarea de ordin general că, deşi există o corespondenţă între sensul curbelor DOR şi DC, datele obţinute prin cele două metode nu sînt echivalente, ci se completează reciproc. Se ştie de exemplu că sensul efectului

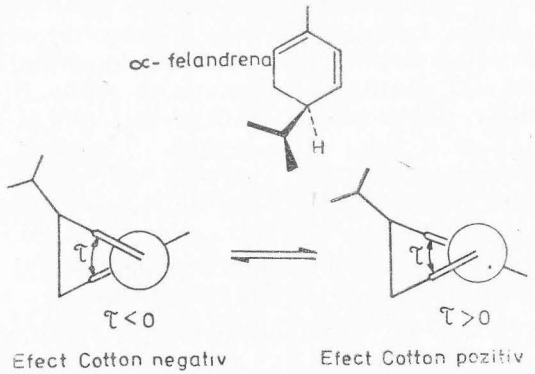


Fig. 4.19. Efectul Cotton în cazul α-felandrenei.

[96] A. W. Burgstahler, H. Ziffer şi V. Weiss, J. Amer. Chem. Soc., *83*, 4660 (1961).

[97] M. Legrand şi R. Vienet, C.R. Acad. Sci., *262c*, 1290 (1966).

Cotton rezultă mult mai pregnant din curba de dicroism circular decît din curba DOR. Curba DOR, la rîndul ei, reflectă mai fidel particularităţile structurale ale moleculei studiate.

Pe lîngă utilitatea acestor metode în cercetările structurale, există numeroase şi excelente posibilităţi de folosire a lor în scopuri analitice. O alegere judicioasă a lungimilor de undă a razelor polarizate poate permite determinări de precizie şi selectivitate ridicată, cum ar fi utilizarea metodei în studii cinetice.

4.4. Puritatea enantiomeră

În secţiunile precedente ale acestui capitol au fost discutate proprietăţile enantiomerilor puri. Condiţiile experimentale generează însă mult mai frecvent amestecuri ale celor două forme enantiomere şi anume în proporţii ce variază de la 50 : 50 (amestec racemic) pînă la cel de 100 : 0, corespunzînd enantiomerului pur.

Puritatea enantiomeră (p) a speciei care predomină într-un amestec se calculează conform relaţiei (17), în care se admite că enantiomerul R predomină în amestec:

$$p = \frac{n_R - n_S}{n_R + n_S} \cdot 100\%, \qquad (17)$$

în care n_R şi n_S sînt fracţiile molare ale celor doi enantiomeri (sau cantităţile în moli).

Dacă se cunoaşte rotaţia specifică a enantiomerului pur (numită şi rotaţie absolută), puritatea enantiomeră poate fi determinată din raportul dintre rotaţia măsurată a amestecului şi rotaţia absolută:

$$p = \frac{[\alpha]\ amestec}{[\alpha]\ absolut} \cdot 100\%. \qquad (18)$$

Cum este şi normal, puritatea optică a amestecului racemic este $p = 0$, iar pentru specia optic pură, $p = 100\%$.

De multe ori însă nu se cunoaşte rotaţia specifică a enantiomerului pur. Sensibilitatea lui $[\alpha]$ faţă de factorii externi, pe de altă parte, introduce o serie de imprecizii pentru această modalitate de evaluare a purităţii optice. Din această cauză se face apel şi la alte tehnici experimentale capabile să stabilească compoziţia amestecurilor de enantiomeri. Cîteva din aceste metode vor fi discutate mai jos.

4.4.1. Metode cromatografice

Conform celor precizate în secţiunea 4.1, separarea cromatografică a două specii enantiomere devine în principiu posibilă dacă se asigură condiţii chirale (fază staţionară sau eluent chiral). Utilizînd o coloană capilară avînd drept fază staţionară esterul lauric al N-trifluoracetil-*L*-izoleucinei, Gil-Av şi colab.[98] reuşesc separarea unor derivaţi volatili de aminoacizi. Aplicarea metodei gaz-cromatografice a permis la rîndul ei[99] separarea unor enantiomeri volatili. Succesul acestor încercări rezidă în diferenţa dintre interacţiunea de absorbţie a celor doi enantiomeri, cu faza staţionară chirală. Dezavantajul metodei gaz-cromatografice constă în faptul că aplicabilitatea ei se limitează la compuşi volatili, ceea ce este regretabil, deoarece această metodă ne permite să cunoaştem exact compoziţia amestecului.

În cromatografia pe hîrtie, faza staţionară este de regulă celuloza, ea însăşi chirală. Folosind această metodă s-a reuşit în multe cazuri separarea de enantiomeri mai puţin volatili, cum ar fi de ex. dipeptide enantiomere[100].

Metodele cromatografice, în ciuda simplicităţii lor şi a rapidităţii cu care se pot obţine rezultatele dorite, nu sînt încă general aplicate în aprecierea purităţii enantiomere. Pentru moment lipseşte o gamă largă de faze staţionare care să asigure eficienţa separărilor de acest gen. Pentru evitarea acestui neajuns, s-au elaborat cîteva procedee în care se realizează separări şi dozări de *amestecuri diastereoizomere*, derivînd de la amestecurile enantiomere iniţiale. Astfel, tratînd un amestec de enantiomeri a unui compus B ((+)-B şi (—)-B) cu un reactiv optic activ (—)-A, admiţînd reacţia completă, amestecul de produşi de reacţie rezultaţi ((+)B(—)A şi (—)B(—)A) va reflecta compoziţia amestecului iniţial. Produşii de reacţie fiind diastereoizomeri vor avea proprietăţi fizice diferite iar separarea lor cromatografică se va putea realiza fără a face apel la faze staţionare de natură specială.

Următorul exemplu ilustrează acest procedeu. Un amestec de enantiomeri ai 2-butanolului[101] are o rotaţie $[\alpha] = -4{,}0$, enantio-

[98] E. Gil-Av, B. Freibush şi R. C. Sieper, Tetrahedron Letters, *1966*, 1009.

[99] W. Parr şi colab., J. Chrom. Sci., *9*, 141 (1971); Chromathografia, *4*, 162 (1971); Angew. Chem., *84*, 587 (1972).

[100] C. E. Dalgliesh, J. Chem. Soc., *1952*, 3940.

[101] R. C. Sieger şi E. Gil-Av, Tetrahedron Letters, *1960*, 4231.

merul levogir fiind deci în exces. Amestecul este esterificat cu acid (—)-(*S*)-α-acetoxipropionic (rezultat prin acetilarea acidului (—)-lactic) ducînd la un amestec de esteri:

$$\begin{matrix}\text{(—)-Butanol} \\ \\ \text{(+)-Butanol}\end{matrix} + \text{(—)-Acid} \begin{matrix}\nearrow \text{Ester (—)-B(—)-A} \\ \\ \searrow \text{Ester (+)-B(—)-A}\end{matrix}$$

Aplicînd metoda gaz-cromatografică se evaluează că puritatea optică a (—)-2-butanolului este de 33,4%, ceea ce conform ec. (18) indică o rotație absolută pentru acesta de —12°.

Valoarea rotației absolute poate fi apreciată din amestecul de enantiomeri printr-o metodă foarte ingenioasă datorată lui Horeau[102]. Amestecul racemic (±)-B este tratat cu o substanță A optic pură, folosindu-se din aceasta numai 50% din cantitatea stoechiometrică necesară. Rezultă un amestec de diastereoizomeri alături de aprox. jumătate din cantitatea inițială din B. Reactantul A, fiind optic pur, condițiile de reacție sînt chirale, astfel că cei doi enantiomeri (+)-B și (—)-B vor reacționa cu viteze diferite. Rezultă de aici că și în compusul B recuperat, ca și în diastereoizomerii rezultați, raportul dintre izomeri nu va fi 1 : 1, între rapoartele rezultate experimental trebuind să existe următoarea relație:

$$\frac{\text{(+)-B}}{\text{(—)-B}} = \frac{\text{(—)-B} \cdot \text{A}}{\text{(+)-B} \cdot \text{A}}. \qquad (19)$$

Determinînd gaz-cromatografic raportul dintre diastereoizomeri, se poate cunoaște raportul dintre cei doi enantiomeri nereacționați. Măsurîndu-se rotația amestecului de compuși B recuperați, cu ajutorul relației (18) se poate determina rotația absolută, fără a fi necesară izolarea enantiomerului pur.

O aplicație interesantă a metodei lui Horeau este menționată în cazul alenelor enantiomere[45]. Drept reactant chiral se folosește tetra-3-pinanildiboranul[103], care dacă a fost preparat din α-pinenul levogir, reacționează selectiv cu alenele din seria *R* (v. amănunte ale acestei reacții în cap. 6).

[102] A. Horeau și colab., J. Amer. Chem. Soc., *86*, 3171 (1964); Tetrahedron Letters, *1965*, 3049.
[103] H. C. Brown și G. Zweifel, J. Amer. Chem. Soc., *83*, 486 (1961).

4.4.2. Metoda diluției izotopice

La soluția unei anumite cantități *n* dintr-o substanță B de puritate optică necunoscută, se adaugă o cantitate *m* de racemic* din aceeași substanță B, care este însă marcată izotopic la unul din atomii moleculei. Prin concentrarea, respectiv răcirea acestei soluții, cristalizează o anumită cantitate de B în formă racemică. Radioactivitatea specifică a acestui racemic va fi mai mică decît cea a racemicului inițial (S_0), datorită diluției cu speciile B nemarcate. Notîndu-se cu S_1 radioactivitatea racemicului recristalizat și cu $[\alpha_{abs}]$ — rotația absolută a enantiomerului pur, dacă $[\alpha]$ este rotația observată a compusului B, se poate deduce[105] următoarea relație:

$$[\alpha_{abs}]^2 = \frac{S_1 n [\alpha]^2}{S_1(m+n)^2 - S_0 m(m+n)}. \qquad (20)$$

Marcarea poate fi realizată și cu izotopi neradioactivi, cum ar fi deuteriul. Cel mai frecvent[106] se utilizează ^{14}C, ^{15}N sau ^{2}H. Se impune desigur absența proceselor de schimb izotopic care pot denatura rezultatele.

4.4.3. Metode de rezonanță magnetică nucleară

În absența unui alt element chiral, spectrele RMN a două specii enantiomere sînt perfect identice. Există mai multe variante de realizare a unei neechivalențe magnetice a doi antipozi optici.

a. Formarea de diastereoizomeri

Amestecul de compoziție necunoscută a celor doi enantiomeri, (+)-B și (—)-B, se tratează cu un compus chiral A, capabil să reac-

* Nu este esențial ca diluantul izotopic să fie racemic. Acesta trebuie să difere în compoziție de amestecul de enantiomeri B, de compoziție necunoscută. Evident, la recristalizare se va obține o mostră de B avînd radioactivitatea S_1 și rotația $[\alpha_1] \neq 0$. În acest caz rotația absolută va fi:

$$[\alpha_{abs}]^2 = \frac{S_1 n^2 [\alpha]^2 - S_0 mn[\alpha][\alpha_1]}{S_1(m+n)^2 - S_0 m(m+n)}. \qquad (21)$$

[104] J. A. Berson și S. Suzuki, J. Amer. Chem. Soc., *81*, 4088 (1959).
[105] M. Raban și K. Mislow, Topics in Stereochem., *2*, 203 (1967).
[106] H. L. Goering și colab., J. Amer. Chem. Soc., *85*, 965, 2295 (1963); *ibid.*, *86*, 1951 (1964).

ţioneze cu B şi avînd puritatea optică cunoscută. Va rezulta un amestec de patru componente:

(+)-B(−)-A; (−)-B(−)-A; (+)-B(−)-A; (−)-B(+)-A.
9 **10** **11** **12**

Compuşii **9** şi **10**, pe de o parte, şi **11** şi **12**, pe de altă parte, fiind enantiomeri între ei, se vor obţine numai două tipuri de semnale, unele corespunzătoare perechii **9** şi **10** şi celelalte perechii **11** şi **12**. Bazîndu-se pe faptul că spectrele RMN ale diastereoizomerilor trebuie să fie suficient de diferite între ele pentru a permite aprecierea cantităţilor relative ale acestora în amestec prin integrarea picurilor caracteristice, Raban şi Mislow[107] au elaborat o metodă RMN de verificare a purităţii enantiomere pe această cale.

Un reactant A potrivit pentru determinările de acest tip este clorura acidului O-metilmandelic[100a]. Pe lîngă avantajul reactivităţii acestui compus faţă de o serie de funcţiuni mai frecvente (OH, NH_2, COOH), acest reactant mai este recomandabil şi pentru măsurătorile RMN propriu-zise, avînd semnale distincte pentru protonii grupei metoxi, OCH_3, cît şi pentru cel metinic, C—H, ceea ce permite observarea uşoară a acestora. Tabelul 4.6 dă cîteva valori experimentale ale deplasărilor chimice pentru compuşii de tip **14**, rezultaţi prin reacţia (22):

$$R-X + Cl-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\overset{\overset{OCH_3}{|}}{CH}-C_6H_5 \rightarrow R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\overset{\overset{OCH_3}{|}}{CH}-C_6H_5. \qquad (22)$$
13 **14**

Din intensităţile relative ale semnalelor corespunzătoare celor două specii diastereoizomere se pot trage concluzii cu privire la compoziţia iniţială a speciei R—X. Un alt reactant potrivit pentru determinări de acest tip este (*S*)-(−)-α-metilbenzilamina **15**.

Următorul exemplu[91] ilustrează aplicabilitatea metodei. Cetona **16**, avînd rotaţia specifică + 45,2°, s-a tratat cu amina **15**, pentru a da un amestec de baze Schiff diastereoizomere. Spectrul RMN al acestui amestec ($CDCl_3$) conţine două grupe de dublete (J = 7 Hz) bine scindate ale grupei metil, la τ = 9,05 şi 8,75.

[107] a. M. Raban, Teză de doctorat, Princeton University, 1966; b. M. Raban şi K. Mislow, Top. Stereochem. *2*, 199 (1967); c. J. Jacobus şi M. Raban, J. Chem. Educ., *46*, 351 (1969).

TABELUL 4.6.

Diferenţe de deplasări chimice (Δδ) în cps pentru diastereoizomeri de tip 14[107]

Radicalul chiral R din RX (v. ec. (22)).	Deplasările chimice (Δδ) ale grupelor			
	OCH_3		C—H	
	benzen	$CHCl_3$	benzen	$CHCl_5$
$OC_{10}H_{19}$ (mentil)	0,5	0,4	4,2	2,5
$OCH(CH_3)$-C_6H_5	0,7	0,6	—	—
$OCH(CH_3)-C(CH_3)_3$	0,6	0,8	4,0	1,9
$NHCH(CH_3)-C_6H_5$	3,5	2,3	4,2	2,5
$NHCH(CH_3)-CH_2C_6H_5$	1,3	2,3	1,9	0,8
$NHCH(CH_3)$ — α-naftil	4,1	3,7	3,1	2,8

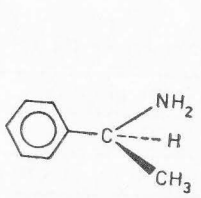
Din raporturile intensităţilor semnalelor corespunzătoare rezultă că fracţia molară a cetonei (+)-**16** este 0,771. Fracţia molară apreciată conform relaţiei (18) din rotaţia unei probe de cetonă **16** după purificarea probei parţial scindate, a fost de 0,779, în perfect acord cu rezultatele RMN.

Metoda RMN poate fi aplicată şi la acei compuşi la care chiralitatea se datorează substituirii unui atom de hidrogen cu un atom de deuteriu. Aplicarea celorlalte metode a eşuat în aceste cazuri.

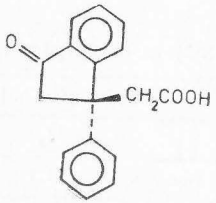
b. Solvenţi chirali

Propunerea lui Raban şi Mislow[108] de a realiza determinări de puritate optică în solvenţi chirali a fost realizată experimental de Pirkle[109]. Într-un solvent chiral (care nu este nevoie să fie optic pur) este de aşteptat să apară spectre RMN diferite pentru cele două specii diastereoizomere, dedublarea spectrului datorîndu-se interacţiunii diastereoizomerice dintre solventul chiral şi speciile enantiomere prezente. Datorită faptului că spectrele obţinute prin rezonanţa protonului, ^1H, pot fi destul de complicate (suprapunerea cu semnalele dizolvantului) iar diferenţele între spectrele dedublate şi simple sînt relativ mici, se preferă rezonanţa nucleelor ^{19}F şi ^{31}P. Astfel, 2,2,2-trifluormetil-1-feniletanolul[109], **17**, nu prezintă

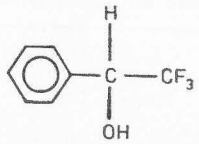
[108] M. Raban şi K. Mislow, Tetrahedron Letters, *1965*, 4249.
[109] W. H. Pirkle, J. Amer. Chem. Soc., *88*, 1837 (1966).



15



16



17

nici o diferență în spectrul ^{19}F în cazul celor doi enantiomeri posibili. Înregistrînd însă spectrul într-un solvent chiral (de ex. α-(1-naftil)-etilamina), se constată o dedublare a semnalelor de rezonanță. Avantajul acestei metode constă în faptul că nu este necesară nici scindarea compusului chiral nici o reacție a acestuia cu un alt derivat chiral.

c. Agenți chirali de deplasare chimică în spectroscopia RMN

Nu de mult[110] s-a constatat că anumite combinații complexe ale lantanidelor (de tipul europiului și praseodimului) produc deplasări puternice ale semnalelor de rezonanță protonică. Unii dintre asemenea compuși, numiți *reactivi de deplasări chimice*, au intrat în practica curentă a spectroscopiei RMN, un exemplu constituindu-l *tris*- (dipivaloilmetanato)-europiu, $Eu(DPM)_3$. Deplasarea proporționată a semnalelor (în cazul complecșilor cu $Eu(DPM)_3$ spre cîmpuri mai joase) și distanțarea acestor semnale permite interpretarea spectrelor mai complicate, respectiv conținînd semnale suprapuse.

Spectrele RMN a două specii diastereoizomere sînt relativ apropiate, ceea ce nu permite aprecierea destul de exactă a proporției acestora din intensitatea semnalelor. Intervenția reactantului de deplasare chimică poate realiza o distanțare suficientă pentru evaluarea intensității picurilor corespunzătoare[111].

Posibilitatea utilizării complecșilor de lantanide drept reactivi de deplasare chimică se bazează pe echilibrul dintre aceștia (notați în ecuația de mai jos cu L) și substratul (S) al cărui spectru este înregistrat:

$$L + nS \overset{K_C}{\rightleftarrows} LS_n. \qquad (23)$$

[110] C. C. Hinckley, J. Amer. Chem. Soc., *91*, 5160 (1969).
[111] V. M. Potapov, V. M. Demianovich și V. P. Zaitzev, Dokladî Akad. Nauk SSSR, *207*, 1366 (1972).

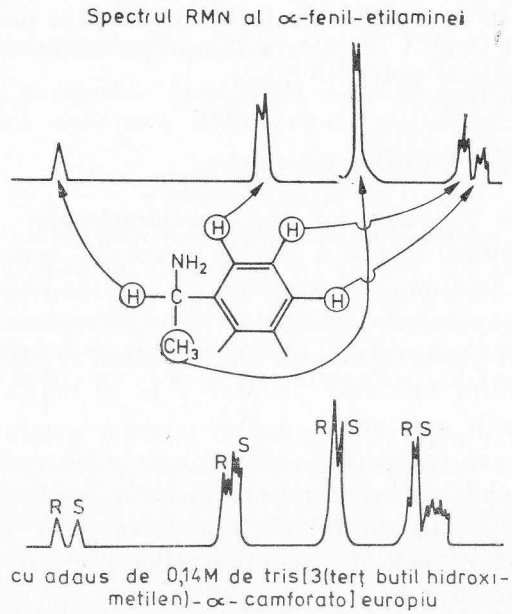


Fig. 4.20. Spectrele RMN a α-feniletilaminei în absența și în prezența complecșilor de europiu.

Pentru a nu introduce alte complicații (de ex. formarea mai multor tipuri de complecși LS_n, diferind între ei prin n), se recomandă utilizarea unui exces mare de substrat, $S_0 \gg L_0$. S-a remarcat[112] totuși, că și în acest caz, datorită nerigidității sistemului, atît în ligand (pentru sisteme aciclice), cît și la punctul de contact[113] între reactantul de deplasare și substrat, metoda nu poate fi aplicată decît cu precauție pentru probleme de geometrie moleculară mai delicate.

În scopul obținerii unor semnale distinctive chiar în cazul enantiomerilor, s-au încercat[114] complecși de europiu cu dicetone optic active, cum ar fi *tris*-[3-(*t*-butilhidroximetilen)-α-camforato]-europiu. În fig. 4.20 se arată spectrul α-feniletilaminei obținut în condiții obișnuite sau în prezența reactivului menționat.

[112] I. M. Armitage, L. D. Hall, A. G. Marshall și L. G. Werbelow, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 1437 (1973).
[113] W. D. Horrocks, jr, și J. P. Sipe, III, J. Amer. Chem. Soc., *93*, 6800 (1971).
[114] G. M. Whitesides și D. W. Lewis, J. Amer. Chem. Soc., *92*, 6979 (1970); *93*, 5919 (1971); V. Schurig, Tetrahedron Letters, *1972*, 3297; E. B. Dougala, A. Solladie-Carallo, G. Solladie, *ibid.*, *1972*, 4233.

Cercetările întreprinse în acest domeniu sînt în plină dezvoltare, atît în scopul lărgirii bazei teoretice a metodei[112] cît şi a găsirii unor reactanţi mai potriviţi[115].

4.5. Proprietăţile formelor racemice

Amestecurile racemice (amestecul echimolecular al celor două forme enantiomere) merită o atenţie deosebită. Aceasta, în primul rînd, datorită faptului că, exceptînd cazurile de polichiralitate (v. pag. 236) sau procesele biologice, formele racemice sînt forma normală în care poate rezulta un compus chiral în urma unui proces chimic în condiţii obişnuite (achirale). În al doilea rînd, pentru faptul că formele racemice sînt avantajate termodinamic faţă de enantiomerii puri (principiul creşterii entropiei), existînd astfel o tendinţă de echilibrare (racemizare) a celor două forme enantiomere. În fine, pentru faptul că formele racemice pot avea proprietăţi diferite de cele ale enantiomerilor puri. Acest din urmă aspect va fi analizat în acest capitol.

În fază gazoasă sau lichidă formele racemice se comportă ca amestecuri ideale. Exceptînd cazurile menţionate în secţiunea 4.1, în care există o diferenţă de comportare între cei doi enantiomeri (condiţii chirale), amestecurile racemice nu vor diferi în proprietăţile lor de cele ale speciilor optic pure.

Cu totul alta este situaţia în cazul amestecurilor racemice în fază solidă. Motivul rezidă în dependenţa puternică a forţelor cristaline de geometria moleculelor componente. Notînd aceste forţe de coeziune cu f, vor fi valabile următoarele relaţii:

$$f_{RR} = f_{SS}\,;\; f_{RS} = f_{SR}, \qquad (24)$$

în care f_{RR} şi f_{SS} desemnează interacţiuni între specii de acelaşi tip iar f_{RS} şi f_{SR} interacţiuni între specii enantiomerice diferite. În funcţie de mărimea relativă a acestor interacţiuni, există trei tipuri de forme racemice.

[115] v. de ex. W. D. Horrocks, Jr., J. P. Sipe, III şi J. R. Luber, J. Amer. Chem. Soc., *93*, 5258 (1971); B. L. Shapiro, M. D. Johnston, Jr., T. W. Proulx, *ibid.*, *95*, 520 (1973).

4.5.1. Conglomerate (amestecuri) racemice

Dacă între moleculele prezentînd aceeaşi configuraţie există interacţiuni mai puternice decît între molecule de configuraţie opusă:

$$f_{RR(SS)} > f_{RS(SR)}, \qquad (25)$$

se pot forma celule elementare (sau chiar macrocristale) conţinînd numai specii moleculare de acelaşi fel (R sau S). Dacă cristalele sînt suficient de mari şi prezintă forme enantiomorfe, acestea pot fi separate, primul exemplu de acest gen fiind descoperit de Pasteur în cazul tartratului de sodiu-amoniu. După o statistică recentă[116], sînt cunoscute astăzi cca. 150 de substanţe care pot forma asemenea conglomerate. Dacă acest număr este relativ redus, aceasta se datorează nu numai faptului că inegalitatea (25) este relativ rar întîlnită, ci şi faptului că stabilirea acesteia necesită condiţii experimentale (temperatură, concentraţia soluţiei etc.) riguroase, greu de stabilit empiric.

Cele mai multe proprietăţi fizice ale acestor conglomerate coincid cu proprietăţile fizice ale enantiomerilor puri. Semnificativ diferite sînt punctele de topire şi solubilitatea acestora.

În ceea ce priveşte punctul de topire, amestecul racemic va corespunde cu eutecticul celor două forme enantiomere, topindu-se la o temperatură mai joasă decît enantiomerii ca atare. O asemenea comportare poate fi observată (cu condiţia să se respecte inegalitatea de mai sus) chiar şi în acele cazuri în care separarea mecanică a celor două tipuri de cristale nu a reuşit. Un exemplu îl poate constitui cetoacidul **16**[91] în care forma racemică se topeşte la 129° faţă de enantiomerii puri care au p.t 166°. În caz că amestecul conţine cantităţi variabile din cei doi enantiomeri, punctele de topire ale amestecurilor vor varia în sensul indicat de fig. 4.21. În realitate, numai enantiomerii ca atare (puri) şi amestecul racemic au puncte de topire nete (t_{solid}), temperatura la care începe topirea $= t_{lichid}$, temperatura la care toată masa este topită. Pentru celelalte amestecuri intervalul de topire poate fi foarte larg.

Solubilitatea conglomeratului racemic, ţinînd seama de inegalitatea (25), va fi întotdeauna mai mare decît cea corespunzătoare a enantiomerilor puri (v. tabelul 4.7.).

[116] A. Collet, M. J. Brienne şi J. Jacques, Bull. Soc. Chim. France, *1972*, 127; *ibid.*, *1972*, 336.

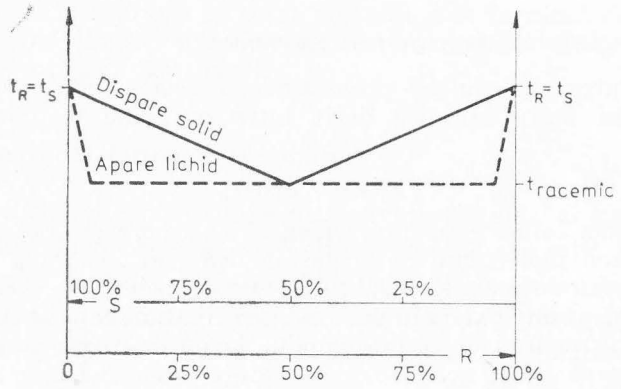


Fig. 4.21. Diagrama de topire a unui conglomerat racemic.

TABELUL 4.7.

Solubilităţi ale formelor racemice şi enantiomerilor puri, ale unor compuşi chirali[117]

Compus chiral	Solvent (temp. °C)	Solubilitate (în g/100 ml)	
		enantiomer	racemic
Asparagină	apă (25)	2,69	5,61
Anisilidencamfor	metanol (35)	3,16	8,16
N-acetil-α-feniletilamină	apă (35)	1,23	2,74
N-acetilleucină	acetonă (25)	1,86	4,12
Ac. N-acetilglutamic	apă (25)	4,14	8,28
Treonină	apă (30)	9,09	14,53
Glutamat de amoniu	apă (30)	45,86	55,16
Clorhidrat de histidină	apă (45)	23,30	33,0

4.5.2. Compuşi racemici (racemaţi)

În cele mai multe cazuri cunoscute, interacţiunea dintre cei doi enantiomeri opuşi este mai mare decît interacţiunea dintre speciile de acelaşi fel:

$$f_{RS(SR)} > f_{RR(SS)}. \qquad (26)$$

Ca urmare a acestei inegalităţi, în celula cristalină elementară vor exista perechi de antipozi. Existenţa acestor combinaţii moleculare poate fi pusă în evidenţă prin mai multe metode. Fiind practic compuşi în sensul chimic al cuvîntului, compuşii racemici (racemaţii) vor avea proprietăţi fizice diferite de cele ale enantiomerilor puri, mai semnificative fiind punctele de topire, solubilitatea şi spectrele IR făcute în fază solidă.

[117] J. Jacques şi J. Gabard, Bull. Soc. Chim. France, *1972*, 342.

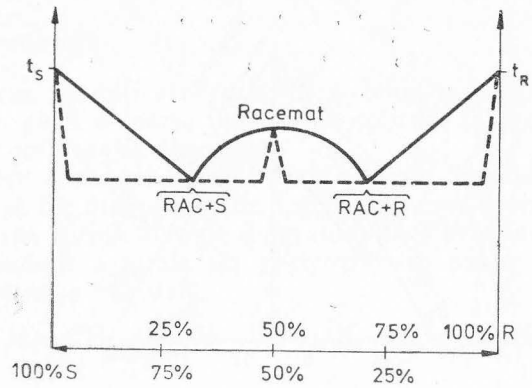


Fig. 4.22. Diagrama de topire a unui compus racemic.

Diagrama de topire (fig. 4.22) va prezenta următoarele valori caracteristice: $t_R (= t_S)$, temperatura de topire a enantiomerilor puri; t_{rac} — punctul de topire al combinaţiei racemice; t_{R-rac} şi t_{S-rac} — punctele de topire corespunzătoare amestecurilor eutectice dintre combinaţia racemică şi fiecare dintre enantiomeri. Spre deosebire de cazul precedent, diagrama prezintă două minime corespunzătoare celor două eutectice şi un maxim, corespunzător racematului. Maximul poate să aibă valori mai coborîte decît cele ale lui $t_R = t_S$ (v. fig. 4.22), prin aceasta nediferind de comportarea conglomeratelor racemice, sau mai ridicate. Diagrama de solubilitate oglindeşte la rîndul său prezenţa a trei componente în amestec (v. fig. 4.23).

Nu sînt rare cazurile în care unul şi acelaşi amestec al celor doi enantiomeri se comportă diferit în condiţiile diferite de cristalizare. Astfel, tartratul de sodiu şi amoniu cristalizează pînă la 27° sub formă de conglomerat, peste această temperatură cristalizînd sub formă de racemat. Diferenţa între conglomerat racemic şi racemat poate fi observată uneori şi în comportările chimice ale acestora. Astfel, tartratul de sodiu şi potasiu cristalizează cu patru molecule de apă sub formă de conglomerat racemic, dar numai cu două molecule de apă sub formă de racemat.

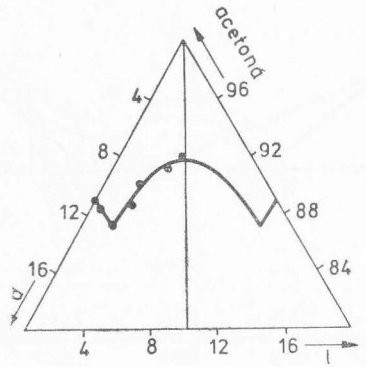


Fig. 4.23. Diagrama de solubilitate a *d*-, respectiv *l*-camforoximei în acetonă (cifrele reprezintă cantităţile în grame din componente).

4.5.3. Cristale mixte

Formarea de cristale mixte este întîlnită în cazurile pentru care:

$$f_{RR} \cong f_{RS}. \qquad (27)$$

În cristale vor alterna fără nici un fel de regularitate cele două forme enantiomere. Forma solidă racemică va corespunde aproximativ unei soluţii solide racemice, diagrama punctelor de topire avînd forma din fig. 4.24. În cazul ideal, punctul de topire al amestecurilor va corespunde cu punctul de topire al enantiomerilor puri (fig. 4.24, linia plină). În celelalte cazuri va varia monoton cu concentraţia (liniile punctate din fig. 4.24).

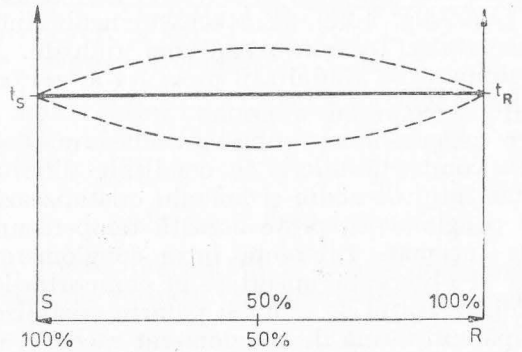
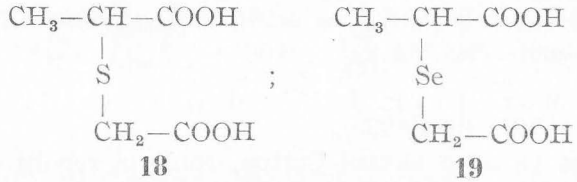


Fig. 4.24. Diagrama de topire a unor soluţii racemice.

4.5.4. Cvasiracemaţi

Comportarea semnificativ diferită a celor trei tipuri de forme racemice şi-a găsit o foarte ingenioasă aplicare în problema determinării de configuraţii absolute.

Luînd drept exemplu două specii chirale înrudite, cum sînt derivaţii **18** şi **19**, diagramele de topire pot avea forma arătată în fig. 4.25. După forma acestor diagrame, dacă este cunoscută configuraţia absolută a unuia din derivaţi[118], se poate stabili configuraţia absolută a celuilalt.



Apare astfel o cale deosebit de simplă în stabilirea configuraţiilor absolute pentru specii moleculare avînd structuri comparabile cu

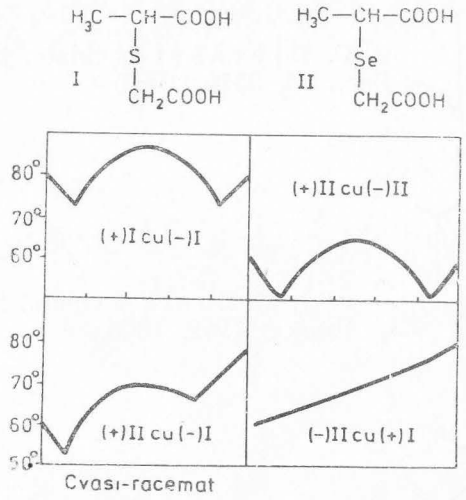


Fig. 4.25. Diagrame de topire a unor cvasiracemaţi.

[118] A. Fredga, Bull. Soc. Chim. France., *1973*, 173.

a celor de configurație absolută cunoscute. Condiția esențială este ca cele două specii să cristalizeze izomorf, sau altfel spus, să cristalizeze în același sistem cristalin.

4.6. Probleme

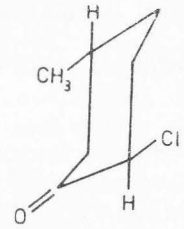
1. Ținînd seama de valorile de rotație specifică măsurate pentru următorii doi hidroxiacizi și amidele lor, scrieți formulele configurative corespunzătoare acestora și specificați denumirea lor în sistemul $R-S$ și $D-L$:

Acid (—)-mandelic; $[\alpha]_{acid} = -240°$; $[\alpha]_{amidă} = -137°$

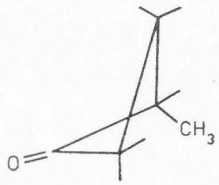
Acid (—)-atrolactic; $[\alpha]_{acid} = -86°$; $[\alpha]_{amidă} = +9°$

(v. K. Freudenberg, J. Todd și R. Seidler, Liebigs Ann. Chem., *501*, 199 (1933).

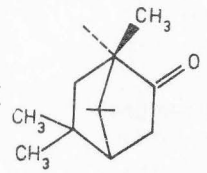
2. Ce sens va avea efectul Cotton, conform regulii octantelor, în cazul următoarelor cetone:

I 

v. C. Djerassi și colab., J. Amer. Chem. Soc., *85*, 3515 (1963).

II 

v. J. M. Conia și colab., Bull. Soc. Chim. France, *1969*, 1968.

III 

v. M. Bethone și colab., *ibid.*, *1964*, 1985.

3. Calculați din exemplul dat la p. 180, care trebuie să fie rotația absolută a cetoacidului **16**. Demonstrați că în cazul că se notează cu K raportul intensităților relative a celor doi diastereoizomeri în spectrul RMN, se verifică următoarea relație:

$$p = \frac{K-1}{K+1}.$$

4. Calculați rotația absolută a N-benzil-4-feniloxazolidin-2-tionei (BFOT), dacă o probă monodeuterată din aceasta ($m = 0{,}193$ g și $S_0 = 0{,}935$ g·atom D/mol) s-a adăugat la o cantitate de $n = 0{,}407$ g BFOT optic activ, $[\alpha]_{546} = +170°$. Amestecul rezultat a fost recristalizat din 15 ml ciclohexan, rezultînd 0,296 g BFOT, cu $[\alpha_1] = 170{,}5°$ și $S_1 = 0{,}179$ g·atom D/mol.

(v. H. Gerlach, Helv. Chem. Acta., *49*, 2481 (1966).

CAPITOLUL 5

Conformeri şi analiză conformaţională

În capitolul precedent ne-am ocupat de proprietăţile enantiomerilor, sau mai bine zis de proprietăţile acelor stereoizomeri care sînt caracterizaţi din punct de vedere geometric prin numai două din coordonatele interne ale moleculei (v. cap. 1). În capitolul de faţă vom discuta stereoizomerii a căror geometrie necesită indicarea şi a unui al treilea parametru intern, unghiul de torsiune τ în jurul unei axe din moleculă. Asemenea stereomeri se numesc *conformeri*, geometria lor corespunzînd unei anumite *conformaţii* moleculare*. Prin faptul că mai mulţi conformeri posibili ai uneia şi aceleiaşi molecule se transformă unii în alţii prin rotaţii în jurul unor axe moleculare, o denumire alternativă este aceea de *rotameri* (izomeri rotaţionali).

Între rotameri, pe de o parte, şi enantiomeri, pe de altă parte nu există întotdeauna o delimitare netă, aşa cum rezultă din exemplul redat în fig. 5.1. După cum se vede din figură, cele două

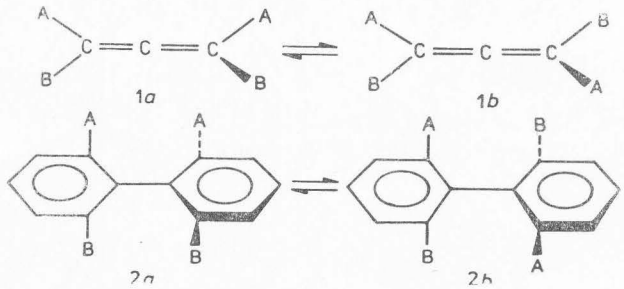


Fig. 5.1. Racemizarea unor derivaţi prezentînd chiralitate axială.

* În literatura de limbă germană se foloseşte şi termenul *constelaţie*, echivalent celui de conformaţie.

perechi de izomeri sterici, alenici **1** şi bifenilici **2**, se vor afla într-o relaţie de obiect faţă de imaginea în oglindă, reprezentînd deci enantiomeri. De aici rezultă proprietăţi comune pentru fiecare pereche de derivaţi în parte : vor prezenta activitate optică, rotind vectorul luminii polarizate spre stînga şi respectiv spre dreapta cu acelaşi număr de grade ; vor putea fi scindaţi sau recunoscuţi prin metode chiroptice (v. p. 141) ; între cei doi stereoizomeri există o barieră de energie suficient de mare pentru a permite izolarea lor individuală dar suficient de mică pentru a putea fi echilibraţi (racemizaţi, v. p. 268).

În acelaşi timp cele două perechi de izomeri sterici trebuie să difere între ei cel puţin prin modul în care are loc interconversia lor. Astfel, pentru ca echilibrul $\mathbf{1}a \rightleftarrows \mathbf{1}b$ să se producă este necesar să se rupă una din legăturile π din alenă, să aibă loc o rotaţie cu 180° în jurul legăturii σ rezultate şi să se reformeze apoi legătura π. Echilibrul $\mathbf{2}a \rightleftarrows \mathbf{2}b$ se poate stabili prin simpla rotaţie în jurul axei care uneşte cele două nuclee aromatice. Spre deosebire de perechea $\mathbf{1}a - \mathbf{1}b$, stereoizomerii $\mathbf{2}a$ şi $\mathbf{2}b$ vor fi nu numai enantiomeri ci şi rotameri (sau conformeri) posibili ai derivaţilor bifenilici cu structuri de tip **2**. Caracteristica comună a derivaţilor **1** şi **2** constă astfel numai în chiralitatea lor faţă de o axă din moleculă (v. p. 112).

Exemplul de mai sus este instructiv şi din alte puncte de vedere, şi anume : a. arată că indicarea tuturor parametrilor geometrici interni este necesară nu numai în cazurile de izomerie conformaţională dar şi în unele cazuri de enantiomerie în care chiralitatea moleculară nu este determinată de un centru de chiralitate ; b. indicarea geometriei moleculare ridică atît la enantiomeri cît şi la conformeri probleme similare, care au fost deja discutate ; c. geometria moleculară va putea fi caracterizată, ca şi în cazurile deja discutate, prin elementele de simetrie şi de chiralitate ale conformerilor ; d. ridică problema găsirii unei nomenclaturi adecvate care să redea exact geometria moleculară. Pentru conformerii chirali se pot folosi regulile privind convenţia $R-S$, pentru cei achirali se recomandă utilizarea simbolisticii redate în cap. 3.

Multe din problemele privind geometria conformerilor fiind comune cu cele ale celorlalte cazuri de stereoizomerie discutate, nu vor face obiectul acestui capitol. După cum se va arăta însă în cele ce vor urma, apar probleme suplimentare, de importanţă atît în ceea ce priveşte proprietăţile fizice ale substanţelor cît şi privind reactivitatea lor chimică.

5.1. Conformeri stabili. Rotația moleculară

Unghiul de torsiune din jurul unei axe moleculare poate avea în principiu orice valoare cuprinsă între 0° și 360°, ceea ce va conduce la un număr foarte mare de conformeri posibili. Descrierea acestor conformeri posibili este mult simplificată dacă ținem seama de proprietățile de simetrie ale conformerilor respectivi. Astfel, în cazul etanului (fig. 5.2), prezentînd o singură axă de torsiune, legătura C—C, din foarte numeroasele conformații posibile, trei vor avea simetria D_{3h}, și unghiul de torsiune $\tau = 0°$ (= 360°), 120° și 240° fiind echivalente între ele; alte trei vor avea simetria D_{3d}, unghiul de torsiune avînd valorile $\tau = \pm 60°$ și în fine o multitudine de conformații cu $\tau \neq 0$ sau $\pm 60°$, toate avînd simetria D_3. Dacă molecula va conține mai multe axe de torsiune, chiar în cazul folosirii principiilor de simetrie, tipurile de geometrii conformaționale care vor trebui luate în considerare pot fi imense. Descrierea proprietăților moleculare funcție de toți conformerii posibili ar fi cu neputință.

Din fericire nu toți conformerii se bucură de aceeași stabilitate, astfel că moleculele în starea lor fundamentală vor adopta un număr finit de conformații, de obicei foarte mic în raport cu numărul de conformații posibile pentru structura moleculară dată. Astfel, în cazul etanului (v. fig. 5.2) s-a admis că din multitudinea conformațiilor posibile numai două trebuie luate în considerare, cea avînd simetrie D_{3d} ($\tau = 60°$), corespunzînd unui minim al energiei interne (datorită interacțiunilor minime între atomii nedirect legați unul de altul) și cea avînd simetrie D_{3h} ($\tau = 0°$), corespunzînd unui maxim al energiei interne (interacțiuni maxime între atomii nelegați). Toate celelalte conformații posibile (avînd simetrii D_3) nu vor constitui decît trepte intermediare în trecerea unei forme stabile (simetrie D_{3d}, confermerul respectiv fiind denumit și *intercalat** într-o altă formă stabilă echivalentă. Ținînd seama de simetriile speciilor conformaționale implicate, o diagramă a variației energiei moleculei etanului, funcție de valoarea unghiului de torsiune τ va arăta ca în fig. 5.3. Făcînd analogia cu procesele chimice, conformația avînd simetrie D_{3h} (numită și *eclipsată***) va constitui starea de tranziție în trecerea unei conformații intercalate într-o altă conformație intercalată posibilă.

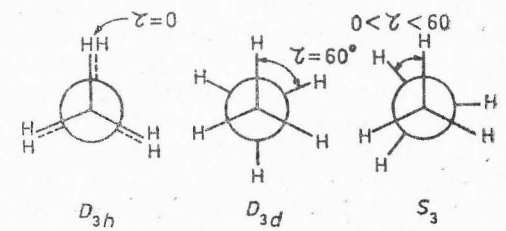


Fig. 5.2. Simetria moleculară a conformerilor etanului.

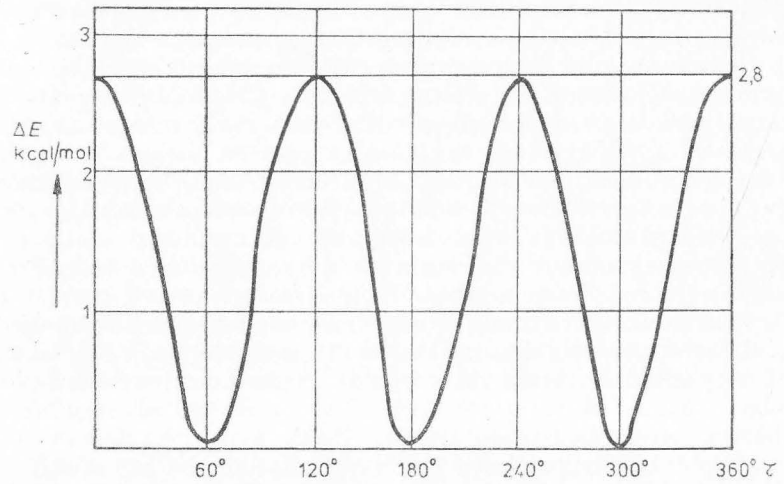


Fig. 5.3. Variația energiei potențiale a etanului funcție de unghiul de torsiune.

Diferențele de energie dintre cele două conformații posibile ale etanului trebuie să fie foarte mici, astfel că interconversia conformerilor posibili se va produce foarte rapid, etanul comportîndu-se în majoritatea proprietăților sale ca și cum ar fi constituit dintr-o singură specie moleculară. Din această cauză, rotația în jurul axei moleculare a fost denumită *rotație liberă*, termenul fiind extins apoi și la alte molecule în care asemenea rotații sînt posibile[1]. Un calcul teoretic[2] al diferenței de energie între etanul intercalat și cel eclipsat a dus la o valoare de 0,3 kcal/mol, practic în acord cu principiul

* v. cap. 3 pentru nomenclatura stereochimică. Termenul englez în uz pentru intercalat este *staggard*, cel german *gestaffelt*.

** Termenul englez *eclipsed*, cel german *ekliptisch* sau *verdeckt*.

[1] v. de ex. G. Wittig, *Stereochemie*, Akad. Verlagsdesell. Leipzig, 1930, p. 13.

[2] H. Eyring, J. Amer. Chem. Soc., *54*, 3191 (1932).

rotaţiei libere (rotaţie liberă s-ar traduce în concepţia modernă prin inexistenţa unei bariere energetice, respectiv a unei stări de tranziţie mai bogată în energie decît starea iniţială). Măsurători mai rafinate efectuate cu etanul deuterat ($CH_3—CD_3$, pentru distanţarea barierelor energetice, pe de o parte, şi o mai bună observare, pe de altă parte) au dus la concluzia că bariera de energie este de cca 3,0 kcal/mol[3–5]. Această diferenţă de energie, deşi indică la rîndul ei o interconversie foarte rapidă a stereoizomerilor chiar la temperaturi joase (v. tab. 1.6) arată că termenul de rotaţie liberă nu este potrivit. Se vorbeşte de *rotaţie liberă împiedecată* (*hindered rotation*). Termenul este încă şi mai nepotrivit pentru molecule mai mari decît etanul, la care barierele rotaţionale pot depăşi 10 kcal/mol (v. secţiunile următoare din acest capitol). Din această cauză se preferă termenul de *rotaţie moleculară*, termen care poate îngloba orice fel de rotaţie în jurul unei axe de torsiune, indiferent de bariera energetică respectivă.

La etanii 1,2-disubstituiţi, XCH_2-CH_2X sau $XCH_2—CH_2Y$, simetria moleculară reducîndu-se în raport cu cea a etanului, numărul conformaţiilor neechivalente va fi mai mare decît în etan. Aşa cum se poate vedea din fig. 5.4, cele trei conformaţii eclipsate şi cele trei conformaţii intercalate nu mai sînt echivalente între ele. Conformaţiile de tip *a* vor diferi în ambele cazuri de conformaţiile de tip *b* şi *c* prin valoarea absolută a unghiului de torsiune τ (în *a*, 0°, respectiv 180°, în *b* şi *c*, $\pm$ 120°, respectiv $\pm$ 60°). Conforma-

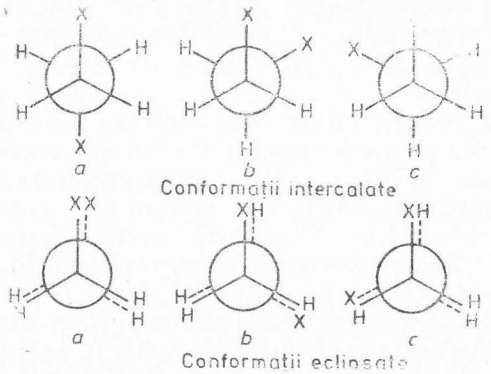


Fig. 5.4. Conformaţii posibile ale etanilor disubstituiţi, CH_2XCH_2X.

[3] E. Teller şi B. Topley, J. Chem. Soc., *1935*, 876.
[4] J. D. Kemp şi K. S. Pitzer, J. Amer. Chem. Soc., *59*, 276 (1937)
[5] D. R. Lide, J. Chem. Phys., *29*, 1426 (1958).

ţiile de tip *b* şi *c* vor diferi între ele prin sensul unghiului de torsiune τ. Interacţiunile între atomii nedirect legaţi vor fi de asemenea foarte diferite de cele din etan, cele mai mici valori avîndu-le însă, ca şi în cazul etanului, în conformaţiile intercalate. Dintre acestea, ele vor fi cele mai mici în conformaţia de tip *a*(τ = 180°), grupele voluminoase fiind situate cît mai depărtat posibil. O asemenea conformaţie se numeşte *anti* sau *trans**. Conformaţiile *b* şi *c* vor fi energetic egale (echivalente), deşi sînt diferite între ele, comportîndu-se ca obiectul faţă de imaginea sa în oglindă (vor fi deci enantiomere). Aceste conformaţii echivalente se numesc *gauche**. Foarte interesantă, sub aspectul conformaţiilor posibile, este molecula *n*-butanului, un derivat disubstituit simetric al etanului, în care X=CH_3. Cu ajutorul spectroscopiei în infraroşu[6] au putut fi identificaţi patru conformeri diferiţi ai butanului, măsurîndu-se şi diferenţele de energie liberă între aceştia. Ţinînd seama de conformaţiile energetic echivalente, diagrama redînd variaţia lui $\Delta G°$ funcţie de unghiul de torsiune τ va putea fi redată în sensul în care este reprezentată în fig. 5.5. Din această diagramă sînt de reţinut următoarele concluzii:

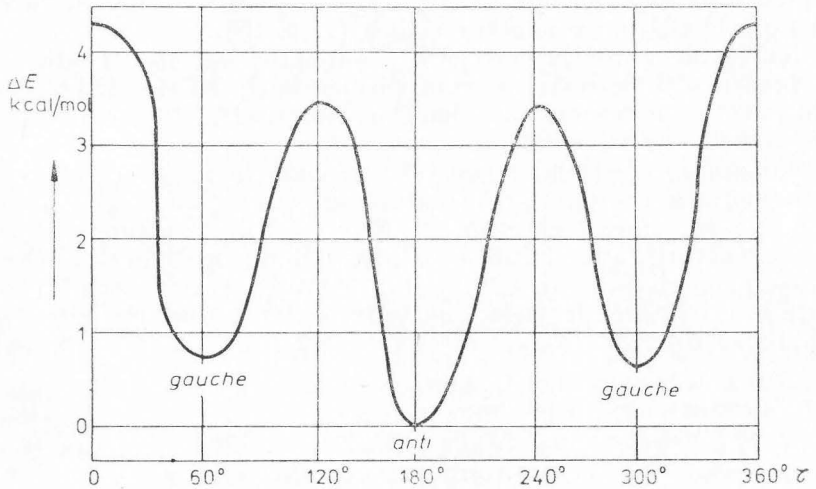


Fig. 5.5. Variaţia energiei potenţiale a *n*-butanului funcţie de unghiul de torsiune.

* v. cap. 3 pentru nomenclatură şi termenii echivalenţi. În tot cursul acestui capitol se vor utiliza numai termenii mai uzuali.

[6] v. de ex., M. Avram şi G. Mateescu, Spectroscopia în infraroşu, Ed. Tehnică, Bucureşti, 1966, p. 195.

a. Conformerul cel mai stabil este conformerul *anti*. Acesta are și simetria cea mai înaltă.

b. Conformerul cel mai bogat în energie este conformerul *sin-periplanar* (v. nomenclatura cap. 3), urmat de cel *anti-clinal*.

c. Barierele de energie (max. 4,2 kcal/mol) sînt suficient de mici pentru a permite (v. tab. 1.6) o echilibrare rapidă între toate celelalte specii.

d. La temperatura camerei, *n*-butanul va fi practic descris de numai două conformații, conformația *anti* și conformația *gauche*, amestecul de echilibru constînd din cca 80% din primul conformer și cca 20% din cel de al doilea (v. p. 44). Aceste conformații vor reprezenta conformațiile stabile ale *n*-butanului.

e. Trebuie reținută diferența de energie între conformația *anti* și *gauche*, care este de cca 0,8—0,9 kcal/mol. Această diferență, numită și *interacțiune gauche*, apare datorită apropierii a două legături carbon-carbon* și va fi întîlnită și în alți compuși avînd o asemenea vecinătate.

f. Rotațiile moleculare în jurul axelor C—CH_3 nu pot fi decelate experimental și vor fi în consecință neglijate. Aceasta constituie argumentul experimental pentru care se consideră de multe ori că grupele CH_3 au o simetrie conică (v. p. 87).

Concluziile trase la molecula *n*-butanului au fost confirmate și pentru alți derivați de etan disubstituiți, $XCH_2—CH_2Y$, atît din punctul de vedere al calculelor teoretice[7,8], cît și din punct de vedere experimental[9].

Mărimea interacțiunilor *gauche*** depinde la acești derivați de mai mulți factori, cum ar fi: natura substituenților X și Y (volumul lor), lungimea legăturilor C—X și C—Y, interacțiunile dintre aceste legături[8] (interacțiuni 1,3), interacțiunile de dipol etc. Schimbarea ponderii pe care o au acești factori într-o moleculă poate duce la favorizarea formelor *gauche* în raport cu formele *anti*. Astfel, experiența indică faptul[10] că în 1,2-difluoretan conformerul

* Termen echivalent: interacțiune 1,3.

[7] L. Radon și J. A. Pople, J. Amer. Chem. Soc., *92*, 4786 (1970).

[8] L. A. Radon, W. A. Lathan, W. J. Hehre și J. A. Pople, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 693 (1975); *ibid.*, *95*, 699 (1975).

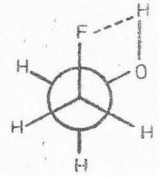
[9] v. literatura citată în referatul [8] și E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal și G. A. Morrison, *Conformational Analysis*, Interscience New York, 1965; M. Hanack, *Conformation Theory*, Acad. Press, 1965.

[10] R. J. Abraham și R. H. Kemp, J. Chem. Soc. *B*, *1971*, 1240.

** Natura energiilor mai mari în etanul eclipsat decît în cel intercalat, precum și natura interacțiunilor *gauche*, nu este încă pe deplin înțeleasă (v. totuși text și citatele 8 și 9).

gauche predomină. Explicația constă după Pople[8] în caracterul legăturilor C—F; atomul de fluor, prin caracterul său puternic electronegativ golește parțial un orbital 2*p* de la atomul de carbon, ușurînd astfel hiperconjugarea cu grupa CH_2 vecină. Acest gen de interacțiune se poate produce în conformația *gauche*, care va fi astfel stabilizată. În dicloretan conformația *anti* este însă favorizată față de *gauche* cu 1,1 kcal/mol[11]. Această inversare nu se poate datora cerințelor sterice mai mari în dicloretan decît în difluoretan, legătura C—Cl fiind sensibil mai lungă decît legătura C—F (v. tab. 1.2). Explicația predominării formei *anti* la dicloretan constă în interacțiunile de dipol, care sînt mari în conformerul *gauche* și nu apar în cel *trans*.

O stabilizare de un tip diferit a formelor *gauche* în raport cu cele *anti* este întîlnită la derivați de tip **3**, în care unul din substituenții din derivatul de etan conține un atom puternic electronegativ (F, O, N) iar celălalt substituent o grupă putînd da legături de hidrogen (OH, NH_2 etc.).



3

Stabilizarea prin legături de hidrogen a 2-fluoretanolului, **3**, a fost demonstrată experimental[12] și prin calcul LCAO-SCF[8].

Exemplele discutate mai sus ilustrează suficient de bine faptul că la derivați de tip XCH_2CH_2Y, numărul conformerilor care pot avea o pondere semnificativă în amestecul de echilibru al moleculelor este foarte redus (numai conformerii *anti* și *gauche*). Acești conformeri stabili vor fi și cei care vor influența proprietățile fizice și chimice ale moleculelor respective. Stabilirea prin studiu experimental și teoretic al conformerilor stabili care determină proprietățile unei substanțe se numește *analiză conformațională* [9,13].

În unele cazuri, stabilirea conformerilor stabili ai unei specii moleculare (și chiar a diferențelor de energii libere între aceștia)

[11] W. G. Dauben și K. S. Pitzer, în *Steric Effects in Organic Chemistry*, ed. M. S. Newman, J. Wiley, New York, 1956, p. 53.

[12] K. S. Buckton și R. G. Azrak, J. Chem. Phys., *52*, 5652 (1970).

[13] D. H. R. Barton și R. C. Cookson, Quart. Rev., *10*, 44 (1958).

se poate face prin considerații relativ simple, considerații care vor fi discutate în secțiunea următoare. Introducerea în practica curentă a calculatoarelor de viteză mare a permis, pe de altă parte, calcularea energiilor moleculare, funcție de diversele geometrii posibile ale edificiului molecular și alegerea acelor geometrii care sînt energetic cele mai favorabile. Principiile acestor calcule vor fi expuse în ultima secțiune a acestui capitol. Un rol decisiv în analiza conformațională îl joacă însă analiza rezultatelor experimentale, obținute fie cu ajutorul aparaturii fizice moderne, fie pe cale chimică. Importanța acestor metode va fi subliniată în tot cursul acestui capitol.

5.2. Conformeri stabili ai unor derivați organici saturați

Modelul derivaților de etan disubstituiți, în special cel al *n*-butanului, poate fi folosit în principiu în stabilirea rapidă a conformațiilor stabile ale oricărui derivat organic. Procedeul este însă anevoios și nu permite întotdeauna tragerea unor concluzii clare în cazul derivaților aciclici posedînd un număr mare de axe de rotații în moleculă. Procedeul s-a dovedit în schimb deosebit de fructuos în cazul derivaților ciclici și dintre aceștia pentru derivații de ciclohexan. Explicația constă în rigiditatea relativă a sistemelor ciclice, în special mici și medii, care limitează în mare măsură rotațiile moleculare. Derivații de ciclohexan au jucat un rol deosebit în precizarea noțiunilor de analiză conformațională prin faptul că unii dintre aceștia, cum ar fi steroizii, s-au dovedit a fi un domeniu de studiu deosebit de fructuos în probleme de stereochimie[13,14].

5.2.1. Ciclohexanul

Teoria clasică prevedea o așezare planară a tuturor atomilor de carbon din molecula unui cicloalcan. O asemenea aranjare ar fi implicat apariția unei tensiuni (negative) la ciclurile mai mari de cinci atomi (v. și p. 22), neconfirmată de experiență. Sachse[15] a fost primul care a arătat că la acești compuși unghiul tetraedric poate fi respectat dacă se admite că moleculele nu sînt plane. Astfel în cazul ciclohexanului se pot imagina două conformații neplane, una *scaun** și alta *baie***. Cele două forme posibile ale ciclohexanului avînd simetrii diferite (forma scaun D_{3d}, forma baie C_{2v},) concepția lui Sachse a putut fi amplu argumentată prin metode fizice care au arătat că forma scaun este practic singura formă care apare în amestecul molecular[16]. Stabilitatea mai mare a formei scaun rezultă ușor din examinarea modelelor (fig. 5.6) și din compararea acestora cu cel al *n*-butanului (v. fig. 5.4). Astfel, fiecare grup de patru atomi de carbon din ciclu se află în conformația *gauche* din *n*-butan. Vor exista 6 interacțiuni *gauche*, suma lor fiind deci $6 \times 0{,}8 = 4{,}8$ kcal/mol. În cazul formei *baie*, modelele și fig. 5.6 ne indică prezența a două perechi de legături eclipsate, ca în *n*-butanul *sin-periplanar*; pe lîngă aceste tipuri de legături se mai pot identifica 4 interacțiuni *gauche*. Suma interacțiunilor 1,3, luînd drept model *n*-butanul (v. fig. 5.5) este $2 \times 4{,}2 + 4 \times 0{,}8$. Din această estimare calitativă se deduce că forma scaun va fi cu $11{,}6 - 4{,}8 = 6{,}8$ kcal/mol mai stabilă decît forma baie. Considerarea valorilor din tab. 1.5 ne arată că ciclohexanul va fi o specie

[14] L. Fieser și M. Fieser, *Steroids*, Reinholds, New York, 1959.
[15] H. Sachse, Ber. dtsch. chem. Ges., *23*, 1363 (1890).

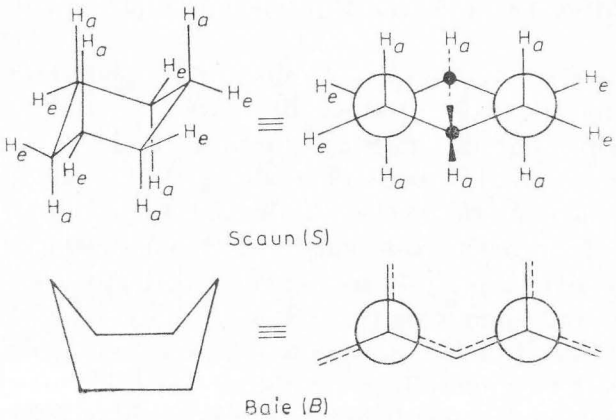


Fig. 5.6. Conformațiile scaun (*S*) și baie (*B*) ale ciclohexanului.

* Termenul englez corespunzător este *chair*, iar cel german *Sessel*.
** Termenul englez *boat* (barcă) diferă de termenul german *Wanne* (baie). După cum se vede, terminologia română a adoptat pe cea germană, deși modelul sugerează mai degrabă o barcă decît o baie.
[16] v. citat 9 (Eliel și colab.), cap. 3.

conformațional omogenă (constituit practic dintr-un singur conformer).*

Așa cum rezultă din grupul de simetrie corespunzător ciclohexanului scaun (D_{3d}), cei 12 atomi de hidrogen nu sînt echivalenți între ei. Operațiile de simetrie din grup ne indică faptul că jumătate dintre aceștia trebuie să difere de ceilalți 6 atomi de hidrogen, fapt care apare destul de clar din fig. 5.6. După Barton și colab.[18] atomii de hidrogen perpendiculari pe planul general al moleculei se numesc *axiali*, pozițiile respective la derivații substituiți fiind denumite *poziții axiale* (în fig. 5.6 hidrogenii axiali sînt desemnați prin H_a). Atomii de hidrogen îndreptați în afara inelului moleculei se numesc *ecuatoriali* (H_e în figură) iar pozițiile corespunzătoare, *poziții ecuatoriale*. Modelele arată că între pozițiile ecuatorial-ecuatorial (*e, e*) sau axial-ecuatorial (*a, e*) sau 1,3-diaxiale există aceeași distanță, de cca 0,25 nm. Dacă substituenții diaxiali-1,3 sînt voluminoși, distanța 1,3-diaxială poate fi mult mai mică decît distanțele *e, e*, sau *a, e* între aceleași tipuri de substituenți (v. secțiunea 5.2.2).

Examinarea modelelor Dreiding (v. p. 40) arată că în timp ce forma scaun permite numai cu greutate rotația legăturilor C—C (de ex. trecerea unei forme scaun în forma baie), modelul corespunzător formei baie poate fi rotit cu ușurință în jurul tuturor axelor moleculare. Forma scaun reprezintă astfel o *conformație rigidă*, în timp ce forma baie o *conformație flexibilă*. Datorită ușurinței cu care se produc rotațiile moleculare în conformațiile flexibile pe modele, este de presupus că ele se vor produce cu egală ușurință și în realitate, astfel că vor exista o infinitate de asemenea conformații flexibile. Unele dintre acestea vor avea forme suficient de diferite de a formei baie inițiale și sînt denumite conformații *deformate* sau *răsucite* (termenii englezi folosiți: *skew, twist, half-*

* Este interesant faptul că Hendrickson[17], folosind metode de calcul moderne ușurate de utilizarea calculatoarelor electronice, ajunge la o diferență de energie între cele două forme de 6,9 kcal/mol, foarte apropiată de valoarea apreciată mai sus.

[17] J. B. Hendrickson, J. Amer. Chem. Soc., *83*, 4537 (1961).

[18] D. H. R. Barton, O. Hassel, K. S. Pitzer și V. Prelog, Science, *119*, 49 (1953); Nature, *172*, 1096 (1953).

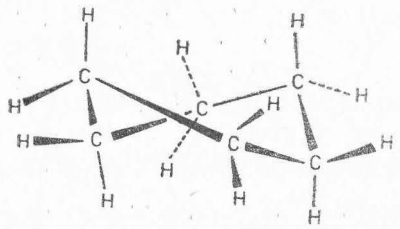


Fig. 5.7. Conformația twistată a ciclohexanului.

rotated). Una dintre acestea (fig. 5.7) trebuie să fie mai săracă în energie decît forma baie prin faptul că evită eclipsarea dintre legăturile moleculei. Această concepție a fost anticipată încă de Sachse[15] și Mohr[19] și a fost ulterior confirmată atît prin calcule cît și prin experiență[17, 20–23].

Conformația deformată este cu numai 5,3 kcal/mol mai puțin stabilă decît conformația scaun[17], fiind astfel singura altă conformație care trebuie luată în discuție alături de conformația scaun. După cum se va arăta în secțiunea următoare, conformațiile deformate pot ajunge a fi mai stabile decît conformațiile scaun la derivați substituiți de ciclohexan. Conformațiile baie nu sînt întîlnite decît în derivați policiclici rigizi.

Neechivalența atomilor de hidrogen din molecula ciclohexanului sugerează un studiu RMN al acestei molecule. Asemenea studii au fost efectuate[24], spectrele RMN determinate în condiții normale prezentînd un singur semnal. Ar rezulta de aici o simetrie D_{6h} (deci o moleculă plană) sau mai exact o echilibrare rapidă a două conformații scaun prin care atomii de hidrogen axiali se echilibrează cu atomii de hidrogen ecuatoriali (v. fig. 5.8). Spectrele RMN înregistrate la temperaturi joase pentru ciclohexan[25] sau ciclohexan-d_{11}[26] confirmă pe deplin această din urmă ipoteză, pozițiile axiale și

[19] E. Mohr, J. Prakt. Chem., 2 *98*, 315 (1918).

[20] P. H. Hazebrock și L. J. Oosterhoff, Discuss. Faraday Soc., *10*, 87 (1951).

[21] K. E. Howlett, J. Chem. Soc., *1957*, 4353.

[22] N. L. Allinger, J. Amer. Chem. Soc., *81*, 5727 (1959).

[23] N. L. Allinger și L. A. Freiberg, J. Amer. Chem. Soc., *82*, 2393 (1960).

[24] Pentru o descriere a metodelor RMN folosite v. I. Pogany și M. Banciu, *Metode fizice în chimia organică*, Ed. Științifică, 1952, cap. 12.

[25] F. R. Jensen, D. S. Noyce, C. H. Sederholm și A. J. Berlin, J. Amer. Chem. Soc., *82*, 1256 (1960); *84*, 386 (1962).

[26] F. A. L. Anet și A. J. Brown, J. Amer. Chem. Soc., *89*, 760 (1967).

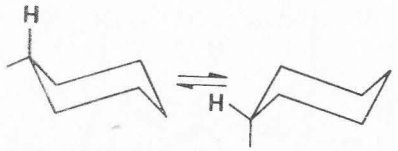


Fig. 5.8. Echilibrarea atomilor de hidrogen axiali şi ecuatoriali în ciclohexan.

ecuatoriale ale atomilor de hidrogen putînd fi uşor recunoscute din spectru. Se pune problema care va fi bariera de energie corespunzătoare echilibrului (1) şi care va fi geometria corespunzătoare stării de tranziţie la trecerea din conformerul A în conformerul B. Iniţial s-a admis că forma baie ar corespunde geometriei unei asemenea tranziţii, ceea ce ar duce la o energie de activare de cca 6,8 kcal/mol (v. mai sus). Prin studiul RMN bariera de energie determinată între cele două forme scaun echivalente este de 10—10,5 kcal/mol[25, 26], o energie mult mai mare decît ar putea corespunde formei baie.

$$\text{Ciclohexan scaun (A)} \rightleftharpoons \text{X} \rightleftharpoons \text{Ciclohexan scaun (B)} \qquad (5.1)$$

Geometria X a formei celei mai bogate în energie în trecerea de la conformaţia A la conformaţia B ar putea corespunde unei conformaţii *semiscaun* (*half — chair*), calculele teoretice ţinînd seama de deformarea unghiurilor de valenţă şi eclipsările care intervin confirmînd această supoziţie[17, 26]. O diagramă care să ilustreze diversele treceri posibile în molecula ciclohexanului este arătată în fig. 5.9.

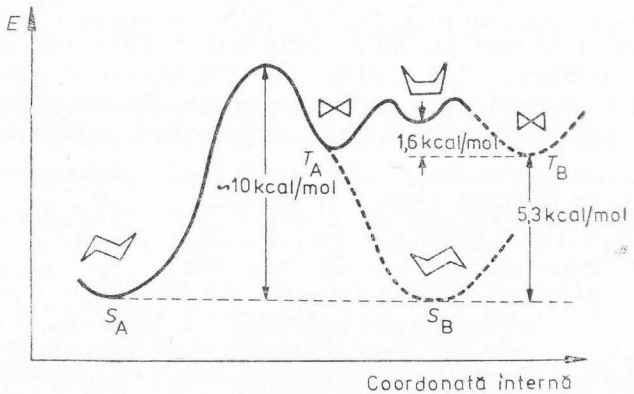
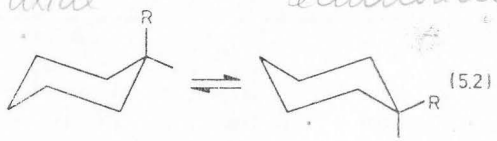


Fig. 5.9. Diagramă de energie conformaţională în echilibrarea conformerilor de ciclohexan.

5.2.2. *Derivaţi de ciclohexan*

Compuşii monosubstituiţi ai ciclohexanului pot apare în două conformaţii care se deosebesc una de alta prin aşezarea axială, respectiv ecuatorială, a substituentului. Între aceşti conformeri se poate stabili un echilibru:



Se numeşte *energie liberă conformaţională*, sau mai pe scurt *energie conformaţională* (termen englez: *Conformational Energy*, corespunzînd celui german: *Konformationsenergie*) diferenţa de energie liberă între conformaţia cea mai săracă în energie a speciei moleculare respective şi o altă conformaţie posibilă a acesteia. Notîndu-se cu ΔG°_X — energia conformaţională a unui anumit substituent X din derivatul de ciclohexan monosubstituit, valoarea ΔG°_X va avea valoare negativă dacă izomerul ecuatorial reprezintă forma stabilă.

Energia conformaţională a substituentului $X=CH_3$ se poate foarte uşor aprecia ţinînd seama de interacţiunile conformaţionale din molecula *n*-butanului. Din fig. 5.10 se observă că în metilciclohexanul ecuatorial, faţă de interacţiunile conformaţionale deja existente, nu apar în plus decît 4 interacţiuni CH_3 — H *gauche*, neglijabile (v. p. 198). În conformerul axial apar două interacţiuni CH_3 — alchil *gauche* în plus. Metilciclohexanul axial va fi deci mai puţin stabil decît cel ecuatorial cu 1,6—1,8 kcal/mol, iar $\Delta G^\circ_{CH_3} = +1{,}7$ kcal/mol (v. tab. 5.1). Datorită interacţiunilor *gauche* suplimentare care apar în conformerii axiali, conformerii ecuatoriali constituie în general forma stabilă a derivaţilor de ciclohexan mono-

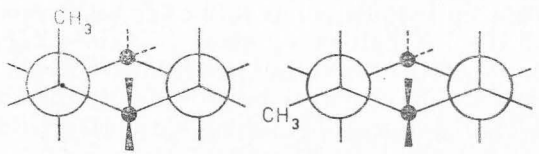


Fig. 5.10. Metilciclohexanii axial şi ecuatorial.

substituiți. Energiile conformaționale ΔG°_X pot fi determinate experimental prin metode fizice sau chimice, cîteva din valorile citate de Eliel[27] fiind menționate în tabelul 5.1.

TABELUL 5.1.

Energii conformaționale ale derivaților de ciclohexan monosubstituiți

Substituent, X:	$-\Delta G^\circ_X$	Substituent, X:	$-\Delta G^\circ_X$
F	0,2	$N(CH_3)_2$	2,1[a]
		+	
Cl	0,4	$NH(CH_3)_2$	2,4
Br	0,4	NO_2	1,0
I	0,4	CH_3	1,7
OH	0,9[a]; 0,6[b]	CH_2CH_3	1,8
OCH_3	0,7	$CH(CH_3)_2$	2,1
OC_2H_5	0,9	$C \equiv CH$	0,2
$OCOCH_3$	0,7	C_6H_{11}	2,2
$OSO_2C_6H_4CH_3$-*p*	0,7	C_6H_5	3,1
SH	0,9	COOH	1,2
S^-	1,3	COO^-	2,2
SC_6H_5	0,8	$COOCH_3$	1,1
SOC_6H_5	1,9	$COOC_2H_5$	1,1
$SO_2C_6H_5$	2,5	COOR	1,1
NH_2	1,8[a]; 1,2[b]	CN	0,2
NH_3^+	1,9	HgBr	cca 0
$NHCH_3$	1,0		

Observații: a) În dizolvanți protici; b) În dizolvanți aprotici.

Datele tabelului 5.1. necesită unele comentarii:

a. Halogenciclohexanii. În ciuda faptului că razele van der Waals cresc în ordinea: F > Cl > Br > I, halogenciclohexanii au practic aceeași energie conformațională, mult mai mică decît cea a altor grupe cu volume comparabile (de ex. grupa CH_3). Examinarea fig. 5.10 și a datelor cuprinse în tab. 1.2 ne permit să înțelegem valorile mici ale energiei conformaționale a halogenilor. Cu cît lungimea C—X este mai lungă, cu atît distanțele X—C_3. X—C_5 și X—$H_3(H_5)$ vor fi mai lungi și interacțiile respective mai mici. Există însă și o altă cauză.

[27] E. L. Eliel, Angew. Chem., *77*, 784 (1965); v. și citat [9] p. 34.

Între atomii nedirect legați unul de altul, în afara forțelor de respingere, se stabilesc și forțe de atracție, denumite *forțe de atracție London*[28,29]. Aceste forțe depind de polarizabilitatea atomilor respectivi, pe de o parte, de distanța dintre nuclee, pe de altă parte:

$$E_{XY} = A_{XY}/r^6_{XY}, \qquad (5.3)$$

valoarea parametrului A_{XY} fiind cu atît mai mare cu cît nucleele au un volum mai mare[29]. Odată cu creșterea substituentului X crește și valoarea forțelor de atracție London, care vor avea o pondere mai mare la atomii mai grei.

b. Hidroxiciclohexanii și derivații acestora. Energia conformațională a grupei OH în ciclohexanol este practic egală cu energiile conformaționale ale grupelor OR modificate din derivații ciclohexanolului, deși mărimea substituentului de la O variază foarte mult (de ex. H în ciclohexanol, $O_2SC_7H_7$ în *p*-toluensulfonatul respectiv). Aceasta se explică prin faptul (v. fig. 5.11) că substituentul legat de atomul de oxigen poate adopta o orientare favorabilă, în care legătura O—R să fie îndreptată în afara inelului ciclohexanic. În felul acesta repulsiile diaxiale sînt minimalizate.

Un fenomen similar se petrece desigur și în cazul mercaptociclohexanului și aminociclohexanilor.

c. Alchilciclohexani. Spre deosebire de grupele OR sau SR, grupa metil nu poate adopta o orientare favorabilă dacă se găsește într-o poziție axială; una din legăturile C—H va fi îndreptată în orice situație spre interiorul ciclului. Ținînd seama și de lungimea legăturii C—C în raport cu lungimile altor legături (v. tab. 1.2), masa

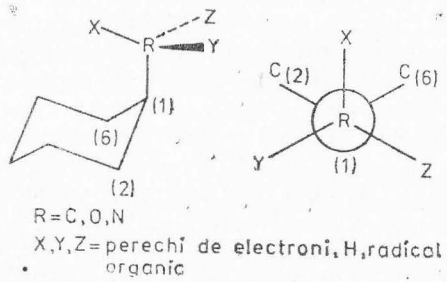


Fig. 5.11. Derivați de ciclohexan monosubstituiți axial

[28] F. London, Trans. Faraday Soc., *33*, 8 (1937).
[29] K. S. Pitzer și E. Catalano, J. Amer. Chem. Soc., *78*, 4844 (1956).

relativ mică a carbonului (deci termenul A_{XY} în ec. 5.3 relativ mic), energia conformațională apreciabilă a acestei grupe ($\Delta G^{\circ}_{CH_3} = -1{,}7$[30] kcal/mol) este explicabilă. Așa cum s-a arătat, valoarea aceasta determinată experimental poate fi apreciată destul de bine din modelul *n*-butanului și a fost confirmată și de calcule teoretice făcute de Hendrickson[31], care găsește pentru grupa metil o energie conformațională apropiată de 1,6 kcal/mol. Hendrickson ajunge la această valoare considerînd că în molecula metilciclohexanului axial au loc unele deformări ale legăturilor care tind să micșoreze interacțiunile diaxiale. Astfel, unghiul $\widehat{H_3C\,C_1C_2}$ de 109°, din molecula nedeformată, crește la 112°, ca urmare a aplecării grupei metil spre în afara inelului, totodată cu o modificare a unghiului diedru $\widehat{C_6C_1C_2C_3}$ de la 60° la 58°. Ca urmare a acestor modificări, diferența dintre cei doi conformeri ajunge la 1,01 kcal/mol. Trebuie însă subliniat faptul că această valoare, spre deosebire de datele din tabelul 5.1, reprezintă o diferență de entalpie conformațională. Ținînd seama că entropia conformerului axial se reduce foarte mult în felul acesta, valoarea determinată prin calcul nu diferă prea mult de valorile diferențelor de energii libere conformaționale determinate experimental[30] sau apreciate din interacțiunile *gauche* din *n*-butan.

Importanța entropiei în determinarea valorii energiei conformaționale rezultă mult mai clar în cazul etil- și *i*-propilciclohexanului. Succesul aplicării modelului *n*-butanului în aprecierea energiilor conformaționale în exemplele deja discutate ne-ar putea face să considerăm că grupele CH_3, CH_2CH_3 și $CH(CH_3)_2$ ar trebui să aibă energii conformaționale egale între ele. În realitate, așa cum rezultă din fig. 5.11, din cei trei rotameri posibili pentru alchilciclohexanii axiali, numai în unii dintre aceștia concluzia aceasta poate fi valabilă, și anume în acei rotameri în care spre interiorul inelului este îndreptat un atom de hidrogen ca în grupa metil. În etilciclohexan numai doi rotameri vor avea o asemenea orientare iar în *i*-propilciclohexan numai unul. Prin substituirea treptată a atomilor de hidrogen din CH_3 cu grupe alchil, se reduce deci numărul orientărilor favorabile iar entropia acestora va scădea. În cazul alchilciclohexanilor ecuatoriali, modelele arată că nu apar asemenea preferențieri. Alchilciclohexanii vor diferi în energiile lor conformaționale de metilciclohexan prin termenul rezultat din diferența de entropie, care trebuie să fie redată de relația (5.4):

$$\Delta S = R \ln 3/n \quad \text{cal/mol·grad}, \tag{5.4}$$

în care R este constanta gazelor (= 1,98717 cal/mol·grad), iar raportul $3/n$ indică raportul dintre numărul orientărilor preferențiate din grupa metil (3) și numărul acestora în grupa alchil (n). Aplicînd această relație, precum și relația fundamentală (5.5):

$$\Delta G^{\circ}_X = \Delta H^{\circ}_X - T\Delta S^{\circ}_X, \tag{5.5}$$

se deduce că energia conformațională a grupei etil trebuie să fie −1,9 kcal/mol iar pentru grupa *i*-propil −2,3 kcal/mol, valori destul de apropiate de cele determinate experimental.

Un loc aparte în cazul alchilciclohexanilor îl ocupă *t*-butilciclohexanul. În conformerul axial, oricum s-ar orienta grupa *t*-butil, una din grupele metil va fi îndreptată spre interiorul inelului ciclohexanic. Energia conformațională a acestei grupe a fost apreciată[32] la mai mult de 5 kcal/mol (v. tab. 5.1). Ținînd seama de această valoare (v. tab. 1.5), se deduce că *t*-butilciclohexanul va prezenta o *conformație preferată*, fiind în consecință conformațional omogen. Introducerea unei asemenea grupe în derivați ciclohexanici poate simplifica mult problemele de analiză conformațională a acestor derivați (v. p. 253).

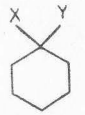
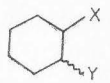
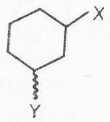
d. Influența dizolvantului. Tabelul 5.1 arată că energia conformațională a grupelor capabile să fie solvatate (grupe ionice, S^-, COO^-, NH_3^+ etc.) sau a grupelor putînd forma legături de hidrogen cu dizolvanți hidroxilici este mai mare decît ar fi de așteptat. Creșterea lui ΔG°_X se datorează creșterii efective a volumului substituentului prin solvatare.

Introducerea a doi substituenți diferiți, X și Y, în molecula ciclohexanului poate duce la patru izomeri structurali diferiți prin pozițiile diferite ale acestora în moleculă, trei dintre aceștia putînd apare în perechi de stereoizomeri *cis-trans* (în total 7 izomeri). Pentru fiecare dintre acești izomeri pot apare doi conformeri, depinzînd de orientarea axială sau ecuatorială a celor doi substituenți (v. tab. 5.2).

[30] A. H. Lewin și S. Winstein, J. Amer. Chem. Soc., *84*, 2464 (1962).
[31] J. B. Hendrickson, J. Amer. Chem. Soc., *84*, 3355 (1962).
[32] S. Winstein și N. J. Holness, J. Amer. Chem. Soc., 77, 5562 (1955)

TABELUL 5.2.

Conformeri posibili în derivați de ciclohexan disubstituiți cu două grupe diferite X și Y

Derivat disubstituit	Izomeri posibili: total	tipul de izomer	Conformeri posibili: total	orientarea substituenților
	1	1,1 (*geminal*)	2	X(*e*) ; Y(*a*) X(*a*) ; Y(*e*)
	2	1,2-*trans* (vicinal)	2	X(*e*) ; Y(*e*) X(*a*) ; Y(*a*)
		1,2-*cis*	2	X(*e*) ; Y(*a*) X(*a*) ; Y(*e*)
	2	1,3-*trans*		X(*e*) ; Y(*a*) X(*a*) ; Y(*e*)
		1,3-*cis*	2	X(*e*) ; Y(*e*) X(*a*) ; Y(*a*)
	2	1,4-*trans*	2	X(*e*) ; Y(*e*) X(*a*) ; Y(*a*)
		1,4-*cis*	2	X(*a*) ; Y(*a*) X(*a*) ; Y(*e*)

După cum rezultă din tabel, conformațiile posibile ale derivaților disubstituiți sînt: *e, e*, *e, a* și *a, a*. Cum cea mai mare stabilitate o întîlnim la conformerul cu orientare ecuatorială, ordinea de mai sus va corespunde și ordinii scăderii stabilității conformerilor respectivi. Se observă de asemenea că izomerii 1,2- și 1,4-*trans* pot adopta aceleași conformații ca și derivații 1,3-*cis*. Considerarea interacțiunilor *gauche* din aceste tipuri de derivați indică următoarea scădere de stabilitate a conformerilor posibili:

$$1,4\text{-trans}(e,e) \cong 1,3\text{-}cis(e,e) > 1,2\text{-}trans(e,e) > 1,2\text{-}cis(a,e) \cong 1,4\text{-}cis(a,e) > 1,2\text{-}trans(a,a) \cong 1,4\text{-}trans(a,a) \gg 1,3\text{-}cis(a,a)$$

Într-adevăr, dacă grupele sînt suficient de depărtate, introducerea celor doi substituenți în pozițiile diecuatoriale mai depărtate (1,3—, 1,4) nu va introduce interacțiuni *gauche* în plus față de cele existente în ciclohexan. În poziția vicinală în schimb, între cei doi substituenți diecuatoriali apare o interacțiune *gauche* ; la 1,2-*cis* și 1,4-*cis* unul din substituenți avînd o orientare axială, vor apare două interacțiuni *gauche*. Cel mai instabil conformer va fi 1,3-*cis* (*a, a*) la care pe lîngă cele 4 interacțiuni *gauche* se mai adaugă și o interacțiune 1,3-diaxială între cele două grupe.

Ordinea aceasta de stabilitate rezultă clar din echilibrarea în prezență de clorură de aluminiu a dimetilciclohexanilor[33,34] și a difenilciclohexanilor[35] (v. tab. 5.3). Diferențele de energie liberă între cei patru izomeri corespund aproximativ cu cele care ar fi de așteptat din numărul interacțiunilor *gauche*. Neașteptat însă, izomerul 1,3-*cis* este ceva mai stabil decît izomerul 1,4-*trans* (ambii în conformația *e,e*), deși din considerarea interacțiunilor *gauche* ne-am aștepta să aibă aceeași stabilitate.

TABELUL 5.3.

Diferențele de energie liberă în izomerizarea cu clorură de aluminiu a dimetil- și difenilciclohexanilor

Ciclohexan disubstituit	Numărul interacțiunilor *gauche*	Diferențe de energie liberă: Dimetilciclohexan	Difenilciclohexan
1,3-*cis*	0	0	0
1,4-*trans*	0	0,46	0,45
1,2-*trans*	1	1,11 (0)	1,17 (0)
1,2-*cis*	3	(0,95) (1,46)	1,92 (0,75)

Observații: Diferențele de energie liberă sînt date în kcal/mol. Valorile în paranteză au drept referință 1,2-ciclohexanul *trans*-disubstituit. Literatura este menționată în text.

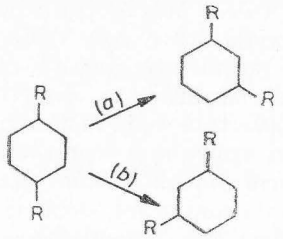
Se observă de asemenea că diferența de energie liberă depinde de natura substituentului, pentru ultimii doi stereoizomeri, dar nu depinde de natura acestora în cazul derivaților 1,4-*trans*. Stabilitatea mai mică a derivaților 1,4-*trans* decît a celor 1,3-*cis*, precum și insensibilitatea diferențelor de energie liberă dintre acești derivați,

[33] R. M. Gascogne, J. Chem. Soc., *1958*, 876.

[34] P. Boelhouwer, G. A. Diepen, G. van Elk, P. T. H. van Paay și H. I. Waterman, Brennstoff Chem., *39*, 299 (1958); cf. Chem. Abstr., *1959*, 9849.

[35] A. M. Glatz, A. C. Răzuș, F. Badea și C. D. Nenitzescu, Rev. Roum. Chim., *17*, 1735 (1972).

față de natura substituentului, poate fi înțeleasă cu ajutorul relațiilor (5.4) și (5.5). Într-adevăr, ținînd seama că aceștia prezintă aceleași tipuri de interacțiuni *gauche*, entalpiile lor conformaționale ΔH°_{XX} vor fi identice. Entropiile conformaționale, ΔS°_{XY}, vor fi diferite, izomerul 1,3 putînd rezulta pe două căi diferite dintr-un izomer 1,4, ceea ce nu este valabil pentru transformarea reversibilă a unui izomer 1,3 într-unul 1,4:

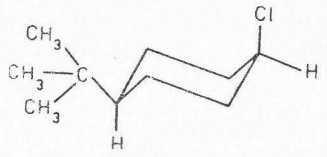


Diferența de entropie ar urma să fie mai favorabilă conformerului 1,3-*cis*(*e*, *e*) cu $R\ \ln 2 = 1{,}37$ cal/mol·grad, contribuția lui $T\Delta S^\circ_{XY}$ la temperatura de lucru la valoarea lui ΔG°_{XY} din relația (5.5) fiind de 0,45—0,46 kcal/mol la temperaturile la care s-au făcut determinările (30 — 40 °C). Evident, această valoare, în perfect acord cu experiența, nu trebuie să depindă de natura substituenților.

Dacă cei doi substituenți nu se află în poziții vicinale, energia conformațională a unui derivat disubstituit, ΔG°_{XY}, este redată suficient de exact de relația (5.6)[27,36,37]:

$$\Delta G^\circ_{XY} = \Delta G^\circ_X + \Delta G^\circ_Y, \qquad (5.6)$$

în care ΔG°_X și ΔG°_Y sînt energiile conformaționale ale substituenților X și Y din derivații monosubstituiți, conform tabelului 5.1. În folosirea datelor tabelului 5.1 se va considera că ΔG°_X și ΔG°_Y au semnul minus dacă substituentul respectiv în derivatul disubstituit este plasat ecuatorial și semnul plus dacă este plasat axial. Astfel energia conformațională a *cis*-4-clor-*t*-butilciclohexanului:

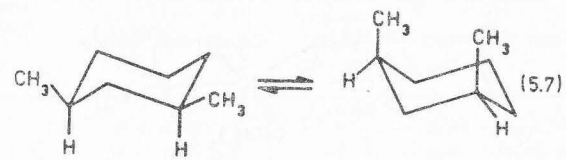


[36] E. L. Eliel, și C. A. Luckach, J. Amer. Chem. Soc., *79*, 5986 (1957).
[37] E. L. Eliel și R. S. Ro, J. Amer. Chem. Soc., *79*, 5995 (1957).

va fi: $-\Delta G^\circ = 5 - 0{,}4 = 4{,}6$ kcal/mol, exemplu care ilustrează faptul că și în derivații polisubstituiți grupa *t*-butil preferă să se orienteze ecuatorial.

Cu anumite restricții, relația (5.6) este aplicabilă și la derivați 1,2-disubstituiți. Putem conchide, în cazul 1,2-dimetilciclohexanului că forma *trans* va fi practic constituită din conformerul *ee* ($\Delta G^\circ = 3{,}4$ kcal/mol, conform relației de mai sus), fapt confirmat de experiență. Mai mult, cum cele două conformații posibile pentru izomerul 1,2-*cis* sînt echivalente, stabilitatea izomerului *trans*, în raport cu cel *cis*, admițînd că primul dintre aceștia este conformațional omogen, va fi dată de energia conformațională a celor două grupe metil, situate fie *e*, *e*, fie *a*, *e*. Aplicînd modelul *n*-butanului, aceasta duce la o diferență de energie liberă de 0,8 — 0,9 kcal/mol. Prin faptul că există două conformații echivalente *e*, *a* (izomer *cis*) și una singură *e*, *e* (izomer *trans*), la această valoare ar mai trebui să adăugăm cca 0,4 kcal/mol (termenul $R\ln 2$). Diferența de energie liberă observată experimental (v. tab. 5.3) este mai mică și se explică prin contribuția conformerului *a*, *a* în cazul izomerului 1,2-*trans*.

Cele mai mari dezacorduri privind energiile conformaționale ale derivaților de ciclohexan disubstituiți au fost înregistrate la acei conformeri ce prezintă interacțiuni 1,3-diaxiale. Astfel, la echilibru (5.7):

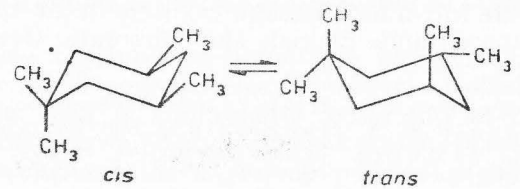


(5.7)

conform relației (5.6) ar putea fi anticipată o diferență de energie liberă de:

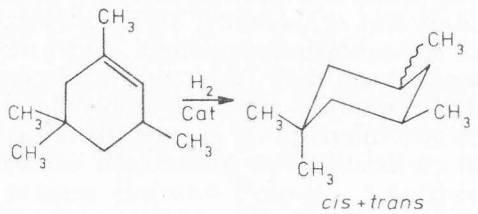
$$\Delta G^\circ = 2\Delta G^\circ_{CH_3},$$

care nu a putut fi confirmată experimental, datorită interacțiunilor 1,3-diaxiale foarte puternice. Aceste interacțiuni au putut fi apreciate, studiindu-se echilibrul (5.8):



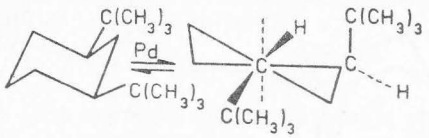
(5.8)

Din proporţia la echilibru a celor doi stereoizomeri s-a putut aprecia o diferenţă de energie liberă de 5,3 — 5,5 kcal/mol[38]. Ţinînd seama de interacţiunile *gauche*, rezultă pentru interacţiunea 1,3-diaxială între două grupe metil o diferenţă de energie liberă de 3,7 kcal/mol. Cei doi derivaţi *cis* şi *trans* au putut fi sintetizaţi prin metoda schiţată mai jos, hidrogenarea ciclohexenei corespunzătoare ducînd la un amestec din cei doi izomeri[39]:



Ca şi în cazul grupelor metil, interacţiunile 1,3-diaxiale sînt mai mari decît interacţiunile *gauche* şi pentru alţi derivaţi disubstituiţi ai ciclohexanului[40].

Un loc aparte între derivaţii disubstituiţi de ciclohexan îl ocupă 1,3-di-*t*-butilciclohexanii. Allinger şi Freiberg[23] au preparat şi separat cei doi izomeri *cis* şi *trans*, în ultimul dintre aceştia o grupă *t*-butil fiind obligată să adopte conformaţia axială:



Studiind echilibrarea acestor stereoizomeri, autorii menţionaţi au determinat o diferenţă de entalpie liberă de 5,9 kcal/mol, în perfect acord cu rezultatul calculelor teoretice ale lui Hendrickson[17]. Ţinînd seama de interacţiunile *gauche* şi interacţiunile 1,3-diaxiale, această diferenţă ar trebui să fie mult mai mare de 6 kcal/mol. Prin faptul că este mai mică, se consideră că 1,3-*trans*-di-*t*-butilciclohexanul nu apare într-o formă scaun ci într-o formă twistată flexibilă, în care interacţiunile diaxiale sînt micşorate. Genul acesta de

[38] N. L. Allinger şi M. A. Miller, J. Amer. Chem. Soc., *83*, 2145 (1961).
[39] C. Chiurdoglu şi A. Maquestian, Bull. Soc. Chim. France, *63*, 357 (1957); N. L. Allinger, J. Amer. Chem. Soc., *79*, 3443 (1957).
[40] v. citat [9] (Eliel), p. 52.

experienţe sînt considerate drept dovezi experimentale pentru existenţa conformaţiilor deformate flexibile ale ciclohexanului[9,27].

Problemele conformaţionale se complică şi mai mult dacă în inelul ciclohexanic se introduc mai mulţi substituenţi. Astfel, în cazul a trei substituenţi diferiţi vor putea exista trei perechi de conformeri care se vor echilibra între ei:

$$e, e, e \rightleftharpoons a, a, a$$
$$e, a, a \rightleftharpoons a, e, e$$
$$e, a, e \rightleftharpoons a, e, a.$$

În caz că sînt 6 substituenţi, dispuşi ca în hexaclorciclohexan, pot exista opt perechi de conformeri, corespunzînd la tot atîţia stereoizomeri. Considerarea interacţiunilor diaxiale (mult mai importante la aceşti derivaţi decît interacţiunile *gauche*) poate prezice conformerul stabil sau stabilitatea relativă a izomerilor respectivi (v. tab. 5.4).

TABELUL 5.4.

Conformaţii posibile ale hexaclorciclohexanului

Denumirea izomerului[a]	Echilibrul conformaţional: Conformer stabil	Interacţiuni diaxiale	Conformer instabil[b]	Interacţiuni diaxiale
beta (β)	*e, e, e, e, e, e*	0	*a, a, a, a, a, a*	6
delta (δ)	*a, e, e, e, e, e*	0	*e, a, a, a, a, a*	4
alfa (α)	*a, a, e, e, e, e*	0	*e, e, a, a, a, a*	2
epsilon (ε)	*a, e, e, a, e, e*	0	*e, a, a, e, a, a*	2
eta (η)	*a, e, a, e, e, e*	1	*e, a, e, a, a, a*	3
dzeta (ζ)	*a, a, e, a, e, e*	1	*(e, e, a, e, a, a)*	1
iota (ι)	*a, e, a, e, a, e*	3	*(e, a, e, a, e, a)*	3
gamma (γ)	*a, a, a, e, e, e*	1	*(e, e, e, a, a, a)*	1

Observaţii: [a] **Denumirea prin literele greceşti indică ordinea descoperirii izomerilor.** [b] **Conformerii reprezentaţi în paranteză sînt echivalenţi conformerilor stabili din coloana a doua.**

Examinarea tabelului ne permite să prezicem că izomerii β, δ, ζ, ι, γ şi α vor fi conformaţional omogeni, izomerul β care nu poate exista decît în conformaţia avînd toţi atomii de clor dispuşi ecuatorial, urmînd a fi cel mai stabil. Aceste concluzii sînt pe deplin confirmate de experienţa chimică şi proprietăţile fizice

ale acestor derivaţi[41,42]. Hexahidroxiciclohexanii (inozitolii) prezintă geometrii similare[43].

Mulţi dintre derivaţii polisubstituiţi de ciclohexan prezintă activitate optică, avînd unul sau mai multe elemente de chiralitate în moleculă. Problemele de acest gen vor fi discutate în secţiunea 5.4.

5.2.3. Conformeri stabili ai altor sisteme carbociclice

Teoria clasică a tensiunii în ciclu prevedea ca sistemele ciclice cu 3—5 atomi de carbon în ciclu să fie planare şi rigide. Ar urma de aici ca atît cicloalcanii corespunzători nesubstituiţi cît şi derivaţii acestora substituiţi să fie conformaţional omogeni. Cercetări ulterioare au arătat faptul că asemenea conformaţii plane rigide nu apar decît în cazul ciclopropanului, ciclobutanul şi ciclopentanul fiind neplanari. Cauza neplanarităţii acestor sisteme ciclice trebuie căutată în interacţiunile de eclipsare care măresc tensiunea în ciclu. Această tensiune suplimentară poartă denumirea de *tensiune Pitzer* sau *tensiune torsională**. Astfel, pentru ciclopentanul plan (fig. 5.12. A), conţinînd cinci sisteme de etan eclipsat, conform celor discutate în secţiunea precedentă, tensiunea Pitzer ar trebui să fie de 14—15 kcal/mol, mult mai mare decît tensiunea efectiv observată. Pentru a reduce tensiunea torsională, unul dintre atomii de carbon va ieşi în afara planului, conformaţia respectivă purtînd denumirea de *plic* (*envelope*) (fig. 5.12. B). Vor exista 5 asemenea conformaţii posibile, în care fiecare atom al ciclului iese din planul celorlalţi patru atomi, trecerea dintr-o conformaţie în alta avînd loc deosebit de uşor şi continuu, fenomenul fiind denumit *pseudorotaţie*[45]. Un alt mod de deformare (*puckering*) a inelului de cinci este arătat în fig. 5.12. C, conformaţia respectivă fiind denumită *semi-scaun* (*half-chair*) sau *twistată* (v. mai jos). Din figură rezultă că cele trei conformaţii posibile ale ciclopentanului diferă prin gru-

[41] O. Bastiansen, O. Elifsen şi O. Hassel, Acta Chem. Scand., *3*, 918 (1949); R. Riemschneider, Chem. Ber., *89*, 2713 (1956).

[42] v. de ex. M. Avram, *Antidăunători*, Ed. Academiei, Bucureşti, 1974.

[43] v. de ex. S. J. Angyal, Quart. Rev., *11*, 212 (1957).

[44] W. von E. Doering şi M. Farber, J. Amer. Chem. Soc., *71*, 1514 (1949).

[45] J. E. Kilpatrick, K. S. Pitzer şi R. Spitzer, J. Amer. Chem. Soc., *69*, 2483 (1947).

* Termenul de *tensiune Pitzer* a fost introdus de Doering[44]. Evident, tensiunea Pitzer poate apare la orice fel de derivaţi, putînd fi însă evitată la derivaţii aciclici, drept care este în general discutată numai la derivaţii ciclici.

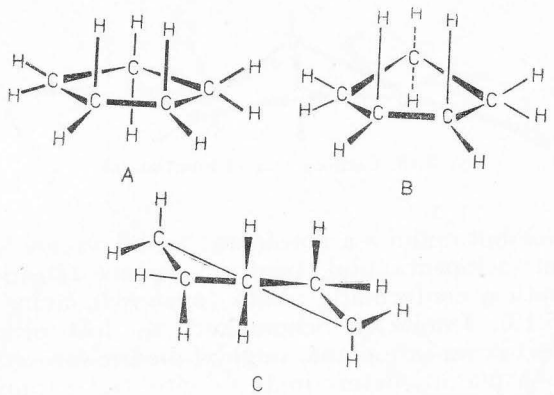


Fig. 5.12. Conformaţiile ciclopentanului. A. Conformaţie plană. B. Conformaţie plic. C. Conformaţie twistată.

pul lor de simetrie; conformaţia plană are simetrie D_{5h}, conformaţia plic C_s iar conformaţia semi-scaun C_2 (va fi în consecinţă chirală).

În cursul deformărilor menţionate ale inelului de cinci atomi, pe lîngă reducerea interacţiunilor H—H (care scad tensiunea Pitzer), se modifică şi unghiurile, ceea ce determină o creştere a tensiunii angulare. Din această cauză conformaţiile deformate sînt numai cu 4—5 kcal/mol mai sărace în energie decît conformaţia plană[46]. Calcule ulterioare ale lui Hendrickson[47] au confirmat această supoziţie.

Datorită plierii ciclului, cei 10 atomi de hidrogen nu mai sînt echivalenţi între ei, unii dintre aceştia putînd adopta orientări *pseudoaxiale*, iar alţii orientări *pseudoecuatoriale*. Asemenea orientări se întîlnesc şi la alţi cicloalcani cu cicluri mici sau medii (v. mai jos). Spre deosebire de ciclohexan, conformaţiile ciclopentanului fiind uşor interconvertibile prin pseudorotaţie, entropia derivaţilor ciclopentanici este mai mare decît cea a derivaţilor de ciclohexan, ceea ce măreşte proporţia derivaţilor cu inel de cinci în echilibrarea acestora cu cicloalcani cu ciclu de şase. Astfel, în echilibrarea ciclohexanului cu metilciclopentan[47], metilciclopentanul reprezintă cca 25% în amestecul de echilibru, valoare care nu poate fi explicată decît dacă se ţine seama de contribuţia lui $T\Delta S^\circ$ din energia liberă ΔG°.

[46] K. S. Pitzer şi W. E. Donath, J. Amer. Chem. Soc., *81*, 3213 (1959).

[47] C. D. Nenitzescu şi I. P. Cantuniari, Ber. dtsch. chem. Ges., *66*, 1097 (1933).

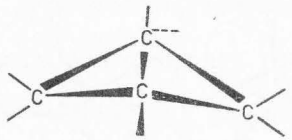


Fig. 5.13. Conformația ciclobutanului

Molecula ciclobutanului s-a considerat multă vreme a fi plană[48]. Ca și în cazul ciclopentanului, pentru a reduce tensiunile Pitzer, molecula adoptă o conformație pliată (*puckered*), avînd o simetrie D_{2d} (v. fig. 5.13). Dunitz și Schomaker[49] au fost primii care au arătat că molecula nu este plană, unghiul diedric format de întretăierea celor două planuri determinate de cîte trei atomi de carbon fiind de 20°. Neplanaritatea inelului de patru atomi a fost ulterior confirmată de nenumărate măsurători fizice[49–51], precum și de comportarea chimică a derivaților de ciclobutan sau a derivaților policiclici conținînd un sistem ciclobutanic[52–54]. Se cunosc însă și derivați ciclobutanici cu structuri planare[55,56], stabilizarea conformației plane fiind explicată prin legăturile de hidrogen intramoleculare[56].

Ciclurile medii de 7—12 atomi de carbon au fost mai puțin studiate din punct de vedere conformațional. Aceasta pentru faptul că numărul conformațiilor stabile poate crește foarte mult, ceea ce face foarte anevoioasă identificarea acestora. Astfel, în cazul cicloheptanului (fig. 5.14) sînt posibile patru conformații de energie mai joasă, bariera maximă de energie între acestea fiind de numai 2,7 kcal/mol[57]. La ciclooctan, deși în mod curent se consideră numai trei conformații[58–59], calculele arată[60,61] că numărul acestora ar trebui să fie mult mai mare, probabil 6—8. Ciclurile de 7 și 8 atomi prezentînd însă mai puține complicații decît ciclurile mai mari, au fost preferate în studii.

[48] T. P. Wilson, J. Chem. Phys., *11*, 369 (1943).
[49] J. D. Dunitz și W. Schomaker, J. Chem. Phys., *20*, 1703 (1952).
[50] J. B. Lambert și J. D. Roberts, J. Amer. Chem. Soc., *87*, 3884 (1965).
[51] G. W. Rathjens, jr., N. K. Freeman, D. Gwinn și K. S. Pitzer, J. Amer. Chem. Soc., *75*, 5634 (1933).
[52] K. B. Wiberg, J. E. Hiatt, K. Hseih, J. Amer. Chem. Soc., *92*, 544 (1970).
[53] K. Wiberg și colab., J. Amer. Chem. Soc., *89*, 3015 (1967); *92*, 553, 564 (1970).
[54] F. Badea, S. Roșca, I. G. Dinulescu, M. Avram și C. D. Nenitzescu, Rev. Roumaine Chimie, *10*, 1201 (1965).
[55] T. N. Margulis, Acta Cryst., *19*, 857 (1965).
[56] T. N. Margulis și M. S. Fischer, J. Amer. Chem. Soc., *89*, 223 (1967).
[57] J. B. Hendrickson, J. Amer. Chem. Soc., *89*, 7036 (1967).

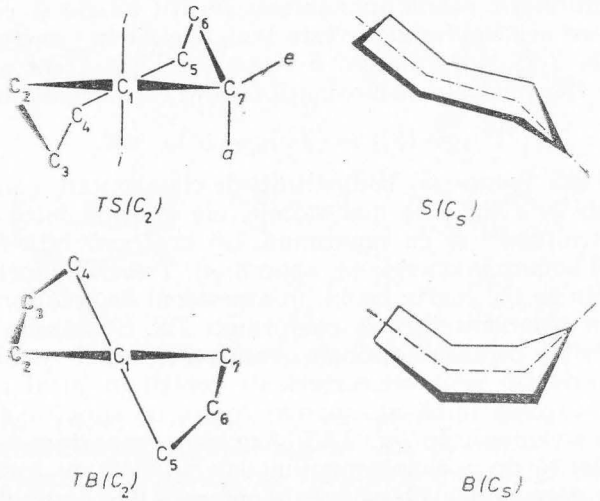


Fig. 5.14. Conformațiile cicloheptanului.

În conformația *TS* există 7 tipuri de *vecinătăți conformaționale*, și anume: una la atomul prin care trece axa C_2 (notat în figură ca atomul 1), cei doi atomi de hidrogen, echivalenți între ei, ocupînd o poziție *izoclinală*[62] (*i*), trei vecinătăți axiale (*a*) și trei ecuatoriale

[58] N. L. Allinger și S. E. Hu, J. Amer. Chem. Soc., *83*, 1664 (1961).
[59] N. L. Allinger, S. P. Jindal și M. A. Darooge, J. Org. Chem., *27*, 4290 (1962).
[60] K. B. Wiberg, J. Amer. Chem. Soc., *87*, 1070 (1965).
[61] J. B. Hendrickson, J. Amer. Chem. Soc., *89*, 7047 (1967).
[62] J. B. Hendrickson, J. Amer. Chem. Soc., *89*, 7043 (1967).

(*e*). În conformația scaun apar numai poziții axiale și ecuatoriale. Cum o asemenea conformație este mai bogată în energie decît o conformație *TS*, conformațiile *S* trebuie privite drept stări intermediare în trecerea unei conformații în alta echivalentă cu aceasta:

$$(TS)_1 \rightleftharpoons (S)_1 \rightleftharpoons (TS)_2 \rightleftharpoons (S)_2 \quad \text{etc.}$$

La derivații mono- și disubstituiți de cicloheptan, conformațiile *i, i*; *i, e* sau *e, e* sînt cele mai stabile, ele diferind între ele cu cel mult 0,3 kcal/mol[63] și cu maximum 1,6 kcal/mol față de conformațiile mai bogate în energie (*a, e* sau *a, a*). Trecerile dintr-o conformație în alta se fac foarte rapid, în amestecul de echilibru existînd concomitent o multitudine de conformeri *TS*. Se admite că aceste interconversiuni conformaționale corespund unei pseudorotații, avînd loc printr-o serie concertată de rotații în jurul unor legături simple ce determină alternarea tipului de simetrie (C_2 și C_s), fapt arătat schematic în fig. 5.15. Această comportare a cicloheptanului, diferită de a ciclohexanului dar similară cu a ciclopentanului, face imposibilă observarea conformerilor individuali prin tehnica RMN[63] și îngreunează atribuirea benzilor de absorbție în IR unui anumit tip de conformer[9].

Conformațiile posibile ale ciclooctanului sînt arătate în fig. 5.16. Conformația de simetrie cea mai înaltă (D_{4d}) este conformația *coroană*. Studiul proprietăților fizice și chimice ale ciclooctanului și derivaților acestuia[58] au indicat un singur conformer, de simetrie ceva mai joasă, probabil o formă coroană contorsionată. Studiile RMN de temperatură joasă[64,65] au fost în acord cu existența unui singur conformer, indicînd totodată două tipuri de atomi de hidrogen. Acest rezultat ar fi putut indica o simetrie D_{4d} (conformație

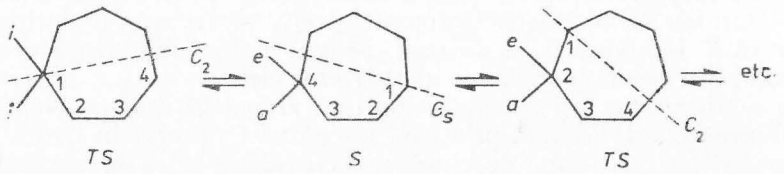


Fig. 5.15. Pseudorotația cicloheptanului.

[63] J. B. Hendrickson, R. R. Boeckman, jr., J. D. Glidson și E. Grunwald, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 494 (1973).

[64] A. L. Anet, J. S. Hurtman, J. Amer. Chem. Soc., *85*, 1204 (1963).

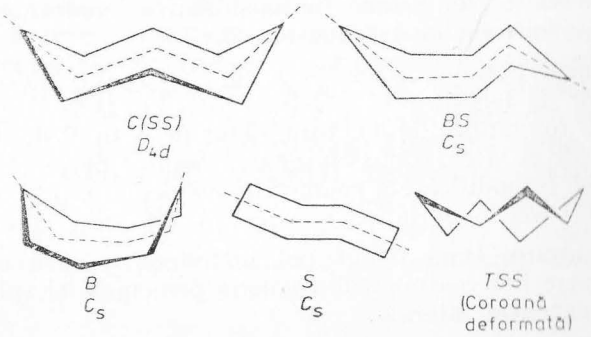


Fig. 5.16. Conformațiile ciclooctanului

coroană), dar poate fi în acord și cu specii de simetrie mai care, interconvertindu-se rapid una în alta, să dea o simetrie tantă D_{4d}. Studiul spectrelor de rezonanță magnetică de te tură joasă a unor derivați simpli de ciclooctan au indicat[66] conformație stabilă a ciclooctanului conformația baie-scaun fapt care este confirmat și de calcule teoretice[60,62]. Recent[6] a reușit să demonstreze că în ciclooctan conformația cea metrică, conformația coroană, nu apare decît într-o propo 6%.

Exemplul ciclooctanului ilustrează faptul că pentru e tensiunilor torsionale moleculele preferă să adopte conf mai puțin simetrice dar mult mai sărace în energie.

5.2.4. Conformațiile stabile ale unor sisteme heteroatomice

• Înlocuirea unuia sau mai multor atomi de carbon dintr-o aciclică sau ciclică cu heteroatomi poate schimba tabloul con ional discutat mai sus pentru sistemele carbocatenare. schimbare se datorează următorilor factori:

a. Heteroatomii de interes pentru chimia organică, care locul unuia sau mai multor atomi de carbon din catenă, sînt el din grupele V și VI ale sistemului periodic. Asemenea el (N, P, O, S etc.) posedă electroni neparticipanți, de preze

[66] F. A. L. Anet și M. St. Jacques, J. Amer. Chem. Soc.

rora trebuie să se țină seama în considerarea conformațiilor preferențiale ale sistemelor heteroatomice.

b. Legăturile heteroatomice C—X sau X—X diferă sensibil prin lungimea lor de legăturile C—C (v. tab. 1.2). Devieri similare se produc și în unghiurile de legătură, chiar dacă tipul de hibridizare este același ca și la carbon. Schimbarea acestor parametri structurali provoacă o modificare a geometriei moleculare, putînd favoriza conformații care în seria carbocatenară nu erau stabile.

c. Heteroatomii fiind polari pot introduce repulsii dipol-dipol avînd loc între heteroatomul din catena principală și substituenții polari din catenele laterale.

d. Interconversiile conformaționale pot fi însoțite de inversii de configurație la heteroatom, ceea ce constituie desigur o complicație în plus față de sistemele carbocatenare. Asupra acestui din urmă aspect vom reveni și în secțiunea 5.4 precum și în capitolul 6 (v. racemizarea).

A. Sisteme aciclice

Moleculele simple de tipul hidrazinei, $H_2N—NH_2$, pot adopta trei conformații intercalate (fig. 5.17), corespunzînd în principiu conformațiilor etanului 1,2-disubstituit. Locul celor doi substituenți este luat de cei doi orbitali conținînd electronii neparticipanți.

Spre deosebire însă de etanii substituiți, la care conformația *anti* este conformația stabilă, conformația stabilă la hidrazină și alte sisteme similare este conformația *gauche*[68]. Conformații avînd cei doi orbitali cu electronii neparticipanți în *gauche* au mai fost de ex. observate pentru legătura N—S din sulfenamide[69] și sulfin-

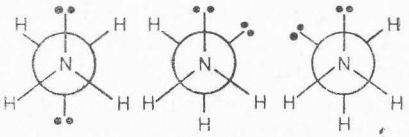


Fig. 5.17. Conformațiile hidrazinei, $H_2N—NH_2$.

[68] T. Kasuga și T. Kojima, J. Phys. Soc. Japan, *18*, 364 (1963).

[69] M. Raban, G. W. Kenney, jr., F. B. Jones, J. Amer. Chem. Soc., *91*, 6672 (1969).

amide[70], legătura N—O din hidroxilamine[71] etc. Preferința catenelor heteroatomice de a adopta conformația posedînd numărul maxim de interacțiuni *gauche* între electronii neparticipanți este generală și poartă denumirea de *efect gauche*[72]. În ciuda acestei preferințe, datorită respingerii electrostatice dintre electronii din cei doi orbitali, trecerea unei conformații *gauche* în cealaltă conformație echivalentă cu aceasta prezintă bariere de energie suficient de mari pentru a putea fi studiată prin tehnica RMN. După cum rezultă din exemplul citat mai jos, observarea rotației la legătura heteroatomică poate fi îngreunată de inversii de configurație la heteroatom. Astfel, în cazul dibenzilhidrazinelor **4**[73],

$$\begin{matrix} C_6H_5CH_2 \\ C_6H_5CH_2 \end{matrix}\!\!>\!N_{(1)} - N_{(2)}XY$$

4 *a*: X = Y = H

b: X = Y = $C_6H_5CH_2$

c: X, Y = aril, hidrogen

d: X = H; Y = RCO

pot avea loc următoarele procese: rotație în jurul legăturii N—N; inversie de configurație la $N_{(1)}$; inversie de configurație la $N_{(2)}$ și rotații în jurul altor axe din moleculă. Dacă însă inversiile la fiecare atom devin lente la scara de timp RMN, cele două grupe benzil devin diastereotopice (v. p. 134) și vor putea fi distinse prin RMN. Barierele de energie în interconversiile observate ale derivaților **4***a* și **4***b* sînt practic identice între ele ($\Delta G^{\neq}$ = 8,0 respectiv 8,2 kcal/mol). Cum diferențele între volumul substituenților la $N_{(2)}$ sînt foarte mari în cei doi derivați, se deduce că această barieră trebuie să corespundă unei inversii de configurație la $N_{(1)}$. Pentru derivați de tip **4***c*, barierele determinate sînt de ordinul 10—15 kcal/mol, valori mult prea mari în comparație cu barierele cunoscute pentru inversiile de configurație la azot (v. p. 272). Acest rezultat este în acord cu rotația moleculară în jurul legăturii N—N. În fine, derivații **4***d* prezintă barierele energetice cele mai mari ($\Delta G^{\neq}$ = 18,2

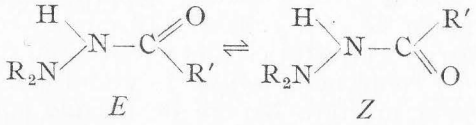
[70] H. J. Jacobsen și A. Senning, Chem. Commun., *1967*, 617.

[71] J. R. Flechter și I. O. Sutherland, Chem. Commun., *1970*, 687.

[72] S. Wolfe, Accounts Chem. Res., *5*, 102 (1972).

[73] M. J. S. Dewar și W. B. Jennings, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 1562 (1973).

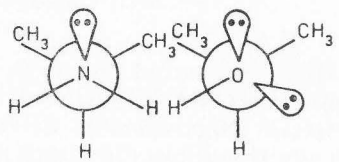
kcal/mol), această barieră fiind considerată a corespunde rotației din jurul legăturii N—CO:



E *Z*

Raportul între cei doi conformeri *Z* și *E* s-a determinat a fi favorabil conformerului *Z* ($Z/E = 3{,}35:1$).

Barierele conformaționale în jurul legăturilor C—X par a fi comparabile cu barierele rotaționale din alcani. Astfel, în aminele simple acestea sînt cuprinse între 2 și 4 kcal/mol[74]. Diferențele de energie liberă între diverșii conformeri posibili sînt de asemenea mici, în izopropilamină[75], **5** fiind de 0,12 kcal/mol iar în alcoolul izopropilic[76] de 0,28 kcal/mol. Valorile experimentale sînt în acord cu calculele teoretice[8].



5 **6**

B. Sisteme ciclice

Problemele conformaționale ale sistemelor heterociclice sînt mai bine cunoscute decît ale sistemelor aciclice, pe de o parte datorită interesului pe care acești derivați îl prezintă, mulți dintre ei fiind produși naturali binecunoscuți (hidrați de carbon, alcalozi, ciclopeptide etc.), pe de altă parte datorită unei mai bune pretări a studiilor de analiză conformațională pentru sisteme ciclice (v. p. 200).

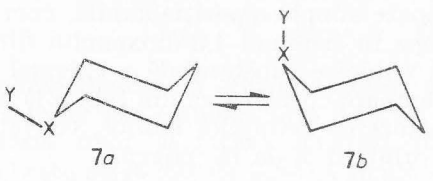
Multe din principiile stabilite în secțiunile precedente pentru derivații carbociclici sînt valabile și în cazul sistemelor heterociclice.

[74] J. P. Lowe, Progr. Phys. Org. Chem., *6*, 1 (1968).
[75] P. J. Kruger și J. Ian, Can. J. Chem., *48*, 3229 (1970).
[76] S. Kondo și E. Hirota, J. Mol. Spect., *34*, 97 (1970).

Astfel, derivații heterociclici cu inel de cinci atomi, ca de ex. tetrahidrofuranul, adoptă o conformație plic asemănătoare cu conformația ciclopentanului[77], conformația inelelor de șase atomi este cea scaun, ca în cazul ciclohexanului (v. mai jos), iar heterociclii cu 8 atomi, conținînd unul sau mai mulți atomi de oxigen în moleculă, au drept conformație stabilă o conformație baie-scaun[78] similar ca în cazul ciclooctanului. Pseudorotația foarte rapidă a ciclopentanului și cicloheptanului intervine și la pirolidine (inel de cinci) și homopiperidine[79] (inel de șapte), singurul proces detectabil la acești heterocicli prin tehnica RMN fiind inversia configurației atomului de azot.

Diferențele care apar față de compușii carbociclici se datorează factorilor enunțați la începutul acestei secțiuni. Vom ilustra acești factori cel mai bine pe derivații heterociclici cu inel de șase atomi.

Derivații monoheterociclici de tip **7** apar în conformația stabilă scaun. Ca și în cazul ciclohexanului, se poate stabili un echilibru conformațional (5.9) între două forme scaun:



7a *7b* (5.9)

X=O,N,P etc.
Y=perechi de electroni, H, CH_3

X = O, N, P etc.
Y = radical organic, H, pereche de electroni.

Dacă lungimea legăturii C—X nu este mai mare decît cea a legăturii C—C, un substituent Y legat de heteroatom va avea tendința să se plaseze ecuatorial (*7a*). Într-adevăr, în cazul N-metilpiperidinei[80] (**7**, X=N, ; Y=CH_3), conformerul ecuatorial apare la −150° într-o proporție de 95%, comparabil cu proporția de 99% de metil-

[77] W. Sanger, Angew. Chem., *85*, 680 (1973).
[78] F. A. L. Anet și P. J. Degen, J. Amer. Chem. Soc., *94*, 1390 (1972).
[79] J. B. Lambert și W. L. Oliver, jr., J. Amer. Chem. Soc., *91*, 7774 (1969).
[80] J. B. Lambert, W. L. Oliver, jr., și B. S. Packard, *ibid.*, *93*, 933 (1971).

ciclohexan ecuatorial determinată[81] la −110°.* Dacă distanţa este însă mult mai lungă, cum este în cazul fosforinanilor[82] (**7**, X=P, Y = CH_3), nu se poate spune că există o anumită preferinţă conformaţională pentru substituentul legat de heteroatom. Măsurători RMN[83] au arătat că pentru metilfosforinan, la temperatura de −125° predomină izomerul ecuatorial ($K = e/a = 1{,}8$), pentru ca la temperatura camerei să predomine cel axial ($K = 0{,}56$).

Legăturile C—O sînt sensibil mai scurte decît legăturile C—C, ceea ce măreşte interacţiunile dintre legăturile 1,3 (interacţiuni *gauche*) în cazul unui substituent la atomul vecin cu heteroatomul. Semnificativ în acest sens este că energia conformaţională (−ΔG°) a unei grupe metil situată în poz. 2 din 1,3-dioxan este de cca 3,0—3,4 kcal/mol[84], aproape dublă decît este aceasta în ciclohexan (v. tab. 5.1).

Pe de altă parte, heteroatomii posedînd electroni neparticipanţi, care au cerinţe sterice mai mici decît hidrogenul, interacţiunile diaxiale sînt reduse în mare parte. Astfel, din echilibrarea *cis* şi *trans*- 2-metil-5-*t*-butil-1,3-dioxanilor, Eliel şi Knoeber[84] deduc că grupa *t*-butil poate adopta o poziţie axială, energia conformaţională a acestei grupe în sistemul 1,3-dioxanului fiind de numai 1,5 kcal/mol. Această reducere substanţială a energiei conformaţionale a grupei *t*-butil (compară cu valoarea din tab. 5.1) nu poate fi explicată decît prin reducerea cerinţelor sterice, celelalte poziţii axiale fiind ocupate de orbitalii *p* de la oxigen.

Un sistem heterociclic fundamental, care a jucat un rol important în analiza conformaţională este sistemul piranului (**7**, X = 0, Y = electroni neparticipanţi), întîlnit în hidraţii de carbon. Este în afara obiectului acestei cărţi de a prezenta toate aspectele stereochimice ale hidraţilor de carbon, aceste aspecte fiind pe larg

[81] F. A. L. Anet, C. H. Bradley şi C. W. Buchanan, *ibid. 93*, 258 (1971).

[82] A. T. McPhail, P. A. Luhan, S. I. Featherman şi L. D. Quin, J. Amer. Soc., *94*, 2126 (1972).

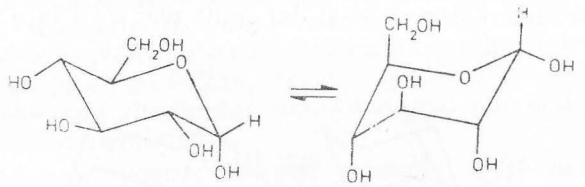
[83] S. I. Featherman şi L. D. Quin, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 1699 (1973).

[84] E. L. Eliel şi S. M. C. Knoeber, J. Amer. Chem. Soc., *88*, 5347 (1966).

* Proporţia aceasta nu este în acord cu proporţia care s-ar deduce din energiile conformaţionale din tab. 5.1. Nu trebuie uitat că valorile din tabel sînt valori ΔG^0 la 25° şi că scăderea temperaturii măreşte proporţia izomerului (conformerului) stabil în amestec.

tratate în cărţi dedicate acestui subiect[85]. Ne vom mărgini numai să subliniem aspectele conformaţionale care apar în plus faţă de cele deja arătate pentru derivaţii heterociclici **7**. Fie subliniat de asemenea faptul că însuşi termenul de *conformaţie* îşi are originea în studiul stereochimiei hidraţilor de carbon[86].

Formele piranozice ale hidraţilor de carbon sînt comparabile cu derivaţii polisubstituiţi de ciclohexan, de ex. inozitolii (v. p. 216), în care unul din substituenţi este de volum foarte redus (perechea de electroni de la O) şi un substituent este voluminos (grupa CH_2OH). Din această cauză echilibrele (5.10) sînt practic complet deplasate spre stînga, monozaharidele putînd fi considerate conformaţional omogene:



(5.10)

Există numeroase dovezi că glicolii (unităţi asemănătoare apar şi în monozaharide) se pot stabiliza prin legături de hidrogen intramoleculare[87], tăria unor asemenea legături fiind maximă cînd distanţa O . . . O este de în jur de 2,5Å. Calcule pe modele mecanice[88] au arătat că această distanţă apare dacă cele două grupe OH sînt eclipsate şi este cu 0,3 — 0,4 Å mai lungă dacă grupele sînt *gauche*. S-a pus în consecinţă întrebarea dacă formele baie, în care grupele OH se pot eclipsa, nu ar putea fi favorizate la monozaharide. Lucrările lui Reeves[89] privind viteza de oxidare cu tetraacetat de plumb* par a exclude definitiv această posibilitate. Cu toate acestea, legăturile de hidrogen sînt posibile şi în conformaţia scaun, multe din proprietăţile monozaharidelor, cum ar fi de ex. variaţia

[85] J. Stanek, M. Cerny, J. Kocourek şi J. Pacek, *The Monosaccharides*, Publ. House of Czechosl. Acad., 1963; E. A. Davidson, *Carbohydrate Chemistry*, Holt, Rinehart & Winston 1967; v. şi Eliel, citat [9], cap. 6.

[86] W. N. Haworth, *The Constitution of Sugars*, Arnold & Co., London, 1929.

[87] L. P. Kuhn, J. Amer. Chem. Soc., *74*, 2492 (1952).

[88] R. E. Reeves, Advan. Carbohydrate Chem., *6*, 107 (1951).

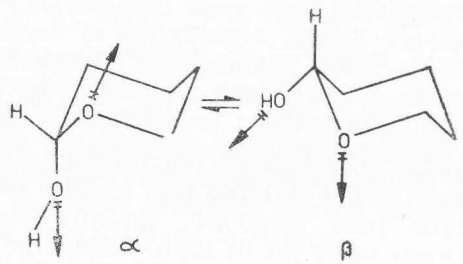
[89] R. E. Reeves, J. Amer. Chem. Soc., *72*, 1495 (1950); c. şi Barton[13].

* Viteza de oxidare a glicolilor eclipsaţi este mult mai mare decît cea a glicolilor *gauche*[89].

gustului dulce al *D*-glucozei și *D*-galactozei*, fiind explicată prin desfacerea și refacerea acestor legături[90].

S-au considerat drept posibile și conformații twistate în cazul unor monozaharide[85,91]. Conformațiile baie ar putea totuși interveni, după unii autori[90], în complecșii cu bor ai monozaharidelor.

Un alt aspect care trebuie menționat este echilibrul anomeric între derivații α și β ai monozaharidelor. Inspectarea echilibrului (5.11) ar putea duce la concluzia că în seria *D* formele α trebuie să fie mai stabile decît formele β, în derivații de β -*D*-glucopiranoză toți substituenții fiind orientați ecuatorial, în timp ce în anomerul α, unul este axial. S-a constatat la unii derivați de *D*-glucopiranoză[92] că anomerul α este mai stabil. Acest fapt trebuie explicat prin interacțiunile de dipol dintre oxigenul din ciclu și oxigenul de la $C_{(1)}$, mai mari în β dar mult mai mici în α:



(5.11)

Succinta prezentare a aspectelor conformaționale ale derivaților heterociclici făcută în această secțiune nu acoperă nici pe departe uriașele eforturi care s-au depus în cunoașterea stereochimiei acestor derivați. Autorii s-au străduit ca prin exemple cît mai ilustrative să evidențieze principalele deosebiri care apar în trecerea de la un sistem carbociclic la un sistem heterociclic. Fie menționat în încheiere că echilibre de tip (5.9) au fost demonstrate și în cazul unor sisteme anorganice tipice, ca de ex. ciclotriborazolul[93],

* Intensitatea gustului dulce este atenuată de stabilirea legăturilor de hidrogen (v. de ex. R. S. Schallenberg și colab., J. Food Sci., *30*, 560 (1965)). Legăturile de hidrogen desfăcîndu-se în parte la cald, monozaharidele sînt cu atît mai dulci cu cît temperatura soluției este mai mare!

[90] W. Guild, jr., J. Chem. Educ., *49*, 171 (1972).

[91] R. W. Lentz și J. P. Heeshen, J. Polym. Sci., *51*, 247 (1961).

[92] W. A. Bonner, J. Amer. Chem. Soc., *73*, 2659 (1951).

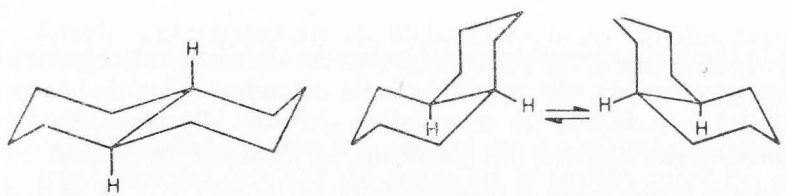
[93] P. W. R. Corfield și S. G. Shere, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 1480 (1973).

$(NHBH)_3$, și că s-au depus eforturi în cunoașterea conformațiilor stabile ale unor sisteme heterociclice foarte complexe, cum ar fi ciclopeptidele[94].

5.2.5. *Conformațiile sistemelor policiclice*

Față de sistemele monociclice, sistemele policiclice prezintă avantajul conformațional că sînt mult mai rigide decît acestea. Prin aceasta, rotațiile moleculare în jurul axelor din moleculă sînt mult restrînse sau complet inhibate. Stereochimia acestor derivați ridică din această cauză mai puține probleme conformaționale, problemele de geometrie moleculară fiind mai degrabă probleme structurale (izomerie *cis-trans*; *endo-exo* etc.) sau configurative (chiralitate sau polichiralitate). Datorită rigidității lor, sistemele policiclice au jucat un rol important în problemele de stereochimie ale sistemelor mai simple dar conformațional mai complexe, sistemele aciclice și monociclice.

Fie considerat pentru început exemplul decalinelor (biciclo-[4,4,0]decani), pentru care Mohr[95] a prezis existența a doi izomeri. S-a considerat un timp că cei doi izomeri vor diferi între ei prin conformațiile scaun, respectiv baie, a celor două inele ciclohexanice. Hassel[96] a fost cel care a ajuns la concluzia că în ambii izomeri inelele ciclohexanice au conformația scaun, cei doi stereoizomeri diferind prin modul de sudură a inelelor ciclohexanice:



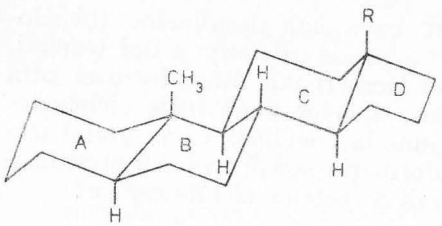
[94] F. A. Bovel, A. I. Brewster, D. J. Patel, A. E. Tonelli și D. A. Torchia, Accounts Chem. Res., *5*, 193 (1972).

[95] E. Mohr, J. Prakt. Chem., 2 *98*, 315 (1918).

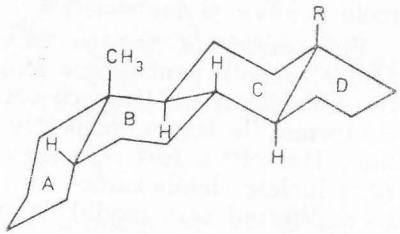
[96] O. Bastiansen și O. Hassel, Nature, *157*, 765 (1946).

Modelele arată că *trans*-decalina nu este flexibilă, nepermițînd rotații moleculare în jurul legăturilor C—C. Numărul interacțiunilor *gauche* în acest stereoizomer este cel mai mic (o singură interacțiune pe inel ciclohexanic), acest izomer urmînd a fi izomerul stabil. În cazul *cis*-decalinei, există posibilitatea unei interconversii (**8***b* și **8***c*), cei doi conformeri fiind enantiomeri. Bariera de rotație în această interconversie este de 6 kcal/mol[97], ceea ce determină ca forma *cis* să apară sub forma unei modificații racemice (v. p. 197). Diferența de energie între *trans*- și *cis*-decaline, considerînd numai interacțiunile *gauche*, s-a aproximat la 2,4 kcal/mol[98], valoarea experimentală determinată din căldurile de combustie[99] fiind apropiată (2,12 kcal/mol).

Cunoașterea stereochimiei decalinelor a întărit convingerea stabilității mai mari a formelor scaun decît a formelor baie corespunzătoare. Aceste conformații scaun apar și în alți derivați policiclici cu structuri mai complicate, cum ar fi derivații steroidici, **9** și **10**:



9



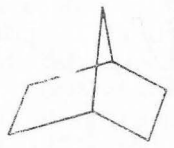
10

Cele două sisteme steroidice fundamentale, sistemul colestanului, **9** și coprostanului, **10**, au același mod de sudură între inelele ciclohexanice A și B ca și în *trans*- și *cis*-decaline. Derivații steroidici, datorită rigidității lor, au jucat un rol deosebit de important în elucidarea problemelor de analiză conformațională[9,13,14,100] (v. și p. 200).

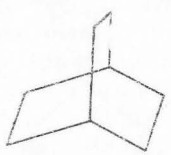
Conformația baie a inelelor ciclohexanice poate apare în sisteme

[97] D. H. R. Barton, J. Chem. Soc., *1948*, 340.
[98] N. L. Allinger și colab., J. Amer. Chem. Soc., *81*, 4081 (1959); J. Org. Chem., *21*, 915 (1956).
[99] G. F. Davies și E. C. Gilbert, J. Amer. Chem. Soc., *63*, 1585 (1914).
[100] D. H. R. Barton, Experientia, *6*, 316 (1950).

policiclice cu punte cum ar fi derivații de biciclo [2, 2, 1] heptan, **11**, biciclo [2, 2, 2] octan, **12**, etc.

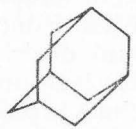


11

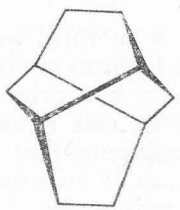


12

Derivați de triciclododecan, constituiți din inele ciclohexanice, pot avea numai o conformație scaun a inelelor, ca în adamantan[101], sau numai conformații twistate, ca în twistan[102], **14**.



13



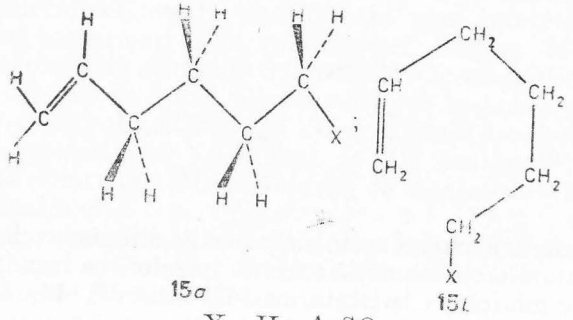
14

5.3. Conformațiile unor sisteme nesaturate

Problemele conformaționale ale alchenelor aciclice nu sînt deosebite de cele ale alcanilor corespunzători. Ca și în cazul acestora din urmă, catenele saturate ale alchenelor vor tinde să adopte conformația cea mai stabilă, în zig-zag. Stabilitatea diverselor conformații posibile va putea fi apreciată din numărul interacțiunilor *gauche*, aprecieri care sînt de multe ori în perfect acord cu experiența. Astfel, considerînd aceste interacțiuni în 1-hexenă, **15**, se poate deduce că conformerul **15** *a* trebuie să fie cu 1,6—1,8 kcal/mol mai stabil decît conformerul **15**b. Substituirea unui atom de hidrogen din poziția cea mai depărtată de dubla legătură nu trebuie să modifice diferența de stabilitate dintre cei doi conformeri. În acord

[101] P. Von R. Schleyer și R. C. Fort, Chem. Rev., *64*, 272 (1964).
[102] H. W. Hitlock, jr., J. Amer. Chem. Soc., *84*, 3412 (1962).

cu această prevedere se constată[103], folosind datele experimentale ale lui Bartlett și colab[104], că **15***b* nu poate reprezenta mai mult de 10% în amestec.



15*a*

15*b*

X=H ; $ArSO_3$.

Rotația moleculară în jurul legăturilor simple din compușii nesaturați avînd duble legături conjugate poate duce la mai multe conformații diferind între ele prin unghiul diedric dintre cele două planuri determinate de cele două duble legături. Ținînd seama că posibilitățiile de conjugare sînt maxime în cazul în care întreg sistemul este coplanar, s-au admis inițial două conformații, una *s-trans* (unghi de torsiune 180°) și una *s-cis** (unghi diedric 0°). În cazul butadienei, echilibrul (5.12) trebuie să fie mult deplasat în favoarea conformerului *s-trans*:

$$\underset{\text{s-trans}}{CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2} \rightleftharpoons \underset{\text{s-cis}}{CH{=}CH_2{-}CH{=}CH_2} \qquad (5.12)$$

Este bine stabilit că în cazul 1,3-butadienei conformația *s-trans* (simetrie D_{2h}) este conformația cea mai stabilă.[106] Aceeași conformație *s-trans* este determinată și în cazul unor sisteme heteroatomice conținînd duble legături conjugate, cum ar fi acroleina[107], glioxalul[108], acidul oxalic[109] sau derivați de acid oxalic[110]. În unele cazuri, la asemenea derivați conjugați, s-a putut decela și un al doilea conformer care poate ajunge pînă la 15—20% în amestecul de echilibru. În ciuda stabilizării prin conjugare a conformerului *s-cis*, prin metoda difracției electronice s-a stabilit că cel puțin în unele din cazuri acest al doilea conformer este un conformer *gauche*, mult mai stabil decît cel *s-cis*. Unghiul de torsiune în clorura de oxalil este de 123°, fiind apropiat de unghiul teoretic dintr-o conformație *gauche* saturată[110]. Stabilitatea mare a acestui rotamer poate fi explicată admițînd că dublele legături dintre aceste sisteme sînt formate din două legături σ îndoite[111,112] (v. fig. 5.18). Diferențele de stabilitate ar putea fi explicate în acest caz prin interacțiuni de același tip ca în *n*-butan. Rezultatele experimentale cît și rezultatele unor calcule teoretice[113] nu pot încă infirma sau confirma această ipoteză. Ceea ce este clar este faptul că energia de conjugare din conformerii *s-cis* nu poate compensa interacțiunile de repulsie din acești conformeri.

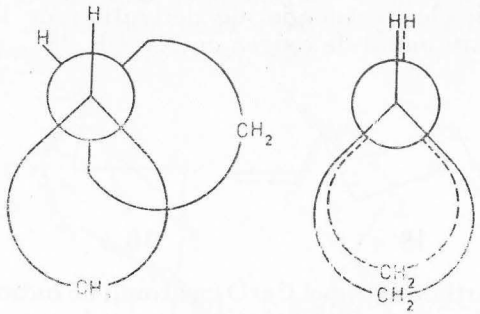


Fig. 5.18. Conformații implicînd legături σ îndoite în cazul unor derivați nesaturați.

* Simbolul stereochimic *s* indică relația geometrică față de o legătură simplă (*s* = *single*). Termenul a fost introdus de Mulliken[105].

[103] F. Badea, *Mecanisme de reacție în chimia organică*, Ed. a II-a, Ed. Științifică, 1973, p. 284.

[104] P. D. Bartlett, W. D. Closson și T. J. Clogdell, J. Amer. Chem. Soc., *87*, 1308 (1965).

[105] R. S. Mulliken, Rev. Modern Phys., *14*, 265 (1942).

[106] D. J. Marais, N. Sheppard și B. P. Stoicheff, Tetrahedron, *17*, 163 (1962).

[107] M. Traetteberg, Acta chem. Scand., *24*, 373 (1970).

[108] K. Kuchitsu, T. Fukuyama și J. Morino, J. Mol. Struct., *1*, 463 (1967—68).

[109] Z. Nahlovsky, B. Nahlovsky și T. G. Strand, Acta Chem. Scand., *24*, 2617 (1970).

[110] K. Hogen și K. Hedberg, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 1003 (1973).

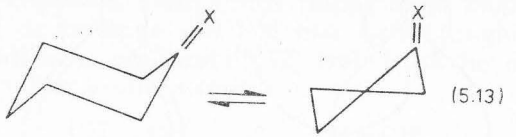
[111] C. H. Chang, A. L. Andressen și S. H. Bauer, J. Org. Chem., *36*, 920 (1971).

[112] L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*, Ed. a III-a, Cornell Univ. Press, Ithaca, New York, 1960.

[113] L. A. Radon și J. A. Pople, J. Amer. Chem. Soc., *92*, 4786 (1970).

Diferența de energie dintre cele două conformații ale 1,3-butadienei a fost apreciată la 2,3 kcal/mol din date experimentale[114] și la 2—5,5 kcal/mol din calcule teoretice[113]. Acordul dintre rezultatele experimentale și cele teoretice este mult mai bun în ceea ce privește bariera de energie în interconversia celor doi rotameri, fiind determinată experimental[114] la 5,0 kcal/mol și la 6,7 kcal/mol din calcule[113].

Înlocuirea unuia sau mai multor atomi de carbon sp^3 dintr-un ciclu cu atomi sp^2 provoacă unele diferențieri față de sistemele saturate corespunzătoare. Astfel, în cazul ciclohexanonei, conținînd un atom de carbon sp^2, conformația stabilă este conformația scaun **16** *a*. Se pot stabili echilibre conformaționale cu forme twistate **16***b*, diferența de energie liberă apreciată din date RMN fiind de 5,1 kcal/mol[115] la −150° sau de 4,0 kcal/mol[116] la −183°. În orice caz, aceste diferențe sînt mult mai mici decît la derivații ciclohexanici saturați (v. p. 204). Cauza trebuie căutată probabil în destabilizarea formelor scaun prin eclipsarea parțială a legăturii C=O cu legăturile $C_{(2)}-H$ și $C_{(6)}-H$[117], care pot accelera transformarea în forma twistată. Efectele polare ale legăturilor exociclice nu pot fi excluse, barierele de energie ale derivaților de tip **16** crescînd prin înlocuirea atomului de oxigen cu $X=CH_2$[115].



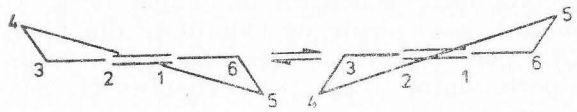
16 *a* **16** *b*

Eclipsarea parțială a grupei C=O cu atomii de hidrogen ecuatoriali vecini din ciclohexan explică reactivitatea mai mare a acestei grupe în reacțiile de adiție la grupa carbonil, în comparație cu reacțiile similare ale ciclopentanonelor[118]. Prin schimbarea hibridizării la

[114] J. G. Aston, G. Sasz, H. W. Wooley și F. G. Brickwede, J. Chem. Phys., *14*, 67 (1946); W. B. Smith și J. M. Massingill, J. Amer. Chem. Soc., *83*, 4301 (1961).
[115] F. R. Jensen și B. H. Beck, J. Amer. Chem. Soc., *90*, 1066 (1968).
[116] F. A. L. Anet, G. N. Chmurny și J. Krane, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 4423 (1973).
[117] W. N. Moffitt, R. B. Woodward, A. Moscowitz, W. Klyne și C. Djerassi, J. Amer. Chem. Soc., *83*, 4013 (1961).
[118] H. C. Brown, R. S. Flechter, R. B. Johannesen, J. Amer. Chem. Soc., *73*, 212 (1951); H. C. Brown, J. Chem. Soc., *1956*, 1248.

atomul carbonilic, tensiunile Pitzer se reduc în ciclohexanone dar cresc în ciclopentanone.

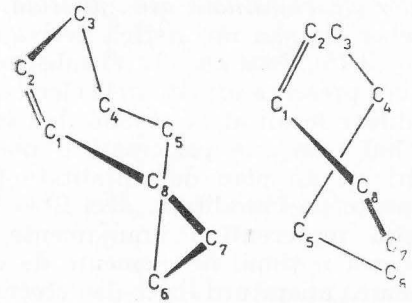
Introducerea unei duble legături *endociclice* modifică mai profund simetria moleculară și prin aceasta și aspectele conformaționale. Ciclohexena, **17**, datorită planarității atomilor de carbon $C_{(1)}$, $C_{(2)}$, $C_{(3)}$ și $C_{(6)}$ nu poate adopta decît o conformație distorsionată. Aceasta admițînd numai o axă C_2 trebuie să fie chirală. Întrucît se poate stabili un echilibru conformațional, ciclohexena este optic inactivă, urmînd a fi privită drept o modificare racemică.



(5.14)

17a **17**b

O conformație chirală stabilă care poate permite scindarea și izolarea celor doi enantiomeri este întîlnită însă la *trans*-ciclooctenă, preparată de Cope în 1953[119], care mai tîrziu a reușit s-o scindeze și să-i stabilească configurația[120]. Simetriei C_2 a acestei molecule îi pot corespunde două conformații, una scaun, **18**, și o conformație *încrucișată* (*crossed*), **19**:



18 **19**

Studii de difracție electronică[121] au confirmat conformația scaun pentru *trans*-ciclooctenă. Este interesant că un studiu asemănător

[119] A. C. Cope, R. A. Pike și C. F. Spenser, J. Amer. Chem. Soc., *75*, 3212 (1953).
[120] A. C. Cope și colab., *ibid.*, *85*, 3276 (1963); *86*, 5626 (1964).
[121] R. M. Gavin, jr., Z. F. Wang, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 1425 (1973).

efectuat pe aductul acesteia cu dibromcarbenă (9,9-dibrom-*trans*-biciclo [6, 1, 0] nonan) pare să indice pentru acesta o conformație încrucișată, de tip **19**[122].

5.4. Polichiralitatea (diastereoizomeria optică)

Dacă un compus organic conține mai multe elemente de chiralitate în moleculă, acesta poate fi denumit *polichiral**. Spre deosebire de chiralitatea simplă, care generează numai o pereche de enantiomeri, polichiralitatea generează un număr de 2^n stereoizomeri (n fiind numărul de elemente de chiralitate din moleculă) corespunzînd la 2^{n-1} perechi de enantiomeri. Ca și în cazurile mai simple discutate, o parte dintre aceștia pot fi enantiomeri conformaționali (v. de ex. deriv. bifenilici).

Polichiralitatea este foarte răspîndită în natură, cei mai cunoscuți compuși polichirali naturali fiind hidrații de carbon, peptidele, terpenii, steroizii și alcaloizii. Toți acești compuși conțin în molecula lor două sau mai multe centre de chiralitate, localizate la atomul de carbon[123]. Din această cauză s-au studiat mai mult compușii polichirali avînd mai mulți atomi de carbon asimetrici în moleculă. *Polichiralitatea nu este limitată însă numai la centrii de chiralitate, numărul total de stereoizomeri posibili depinzînd de totalitatea elementelor de chiralitate din moleculă*, indiferent dacă acestea sînt de același tip sau nu. Astfel, derivații triarilmetanici, ArAr'Ar''CX (v. fig. 3.15), dacă au cei trei substituenți din nucleele aromatice diferiți, vor prezenta următoarele elemente de chiralitate: un centru de chiralitate localizat la atomul de carbon sp^3, trei axe de chiralitate trecînd prin axa principală a nucleelor și atomul de carbon tetraedric și un plan de chiralitate (v. fig. 3.15). În total vor fi 5 elemente de chiralitate, deci $2^5 = 32$ stereoizomeri, mulți dintre aceștia reprezentînd aranjamente conformaționale diferite[124]. Introducerea noțiunii de elemente de chiralitate, pe de o parte, și perfecționarea aparaturii fizice de detectare a geometriilor labile, pe de altă parte, face să dispară diferența dintre izomerii configurationali stabili și scindabili și izomerii conformaționali mai puțin stabili. Această diferență a dispărut de fapt prin scindarea primilor enantiomeri conformaționali stabili, derivații de bifenil.

[122] B. J. Bowen, Teză de doctorat, Austin 1969, citat după Gavin[121].

[123] v. de ex. E. L. Eliel, *Stereochemistry*, McGraw Hill, New York, 1962, p. 20 și următoarele.

[124] D. Gust și K. Mislow, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 1535 (1973).

* Termen propus de Prof. G. Ostrogovitch.

5.4.1. *Polichiralitatea compușilor aciclici*

Introducerea a încă doi substituenți într-un etan disubstituit, RCH_2-CH_2R', duce la derivați dichirali, RCHX—CHYR', avînd două centre de chiralitate în moleculă. Pentru asemenea structuri dichirale, considerînd că cei doi atomi de carbon pot fi fie *R*, fie *S*, vor exista următorii stereoizomeri: (*R*)(*R*), (*S*)(*S*), (*R*)(*S*) și (*S*)(*R*) adică $4 = 2^2$ stereoizomeri. Se poate observa cu ușurință că primii doi stereoizomeri și ultimii doi vor forma două perechi de racemici. Izomerii din prima pereche, nefiind antipozii optici ai celor din a doua pereche, vor fi în relația de *diastereoizomeri optici*. Acest lucru rezultă clar din fig. 5.19, care arată că distanțele între atomii indirect legați între ei (de ex. distanța X ... Y) nu sînt egale în cele două perechi de stereoizomeri în nici una din conformațiile stabile ale acestora. Compușii dichirali de tipul etanului tetrasubstituit sînt foarte răspîndiți în natură și pot fi obținuți cu ușurință prin multe reacții chimice, cum ar fi de ex. reacțiile de adiție la dubla legătură alchenică[125]:

$$RCH = CHR' + X-Y \rightarrow RCHX-CHYR'. \qquad (5.15)$$

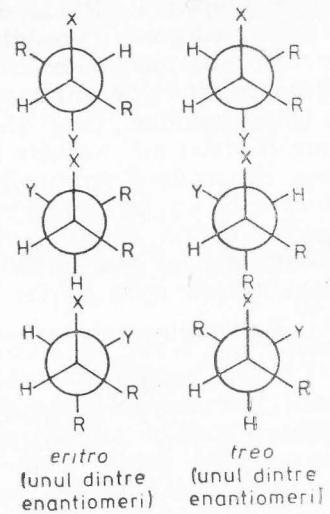


Fig. 5.19. Diastereoizomeri dichirali, CHRX—CHRY.

[125] v. citat [103], cap. 9.

Evident, în aceste reacții vor rezulta amestecuri racemice ale celor doi diastereoizomeri, dacă alchena sau reactantul nu sînt chirali (v. cap. 6). Diastereoizomerii avînd proprietăți fizice diferite (solubilitate, puncte de fierbere etc.), vor putea fi separați prin metode obișnuite. Aplicarea metodelor de scindare (v. p. 291) poate duce la izolarea tuturor celor patru izomeri posibili.

În cazul derivaților de etan tetrasubstituit vom recunoaște două tipuri diferite:

a. Derivați în care cel puțin trei din cei patru substituenți sînt diferiți. Un exemplu bine cunoscut de asemenea derivați îl constituie cele patru tetroze, două dintre acestea fiind reprezentate în fig. 5.20. Prima dintre aceste tetroze se numește *D*-eritroză, și după convenția Cahn-Ingold-Prelog (v. p. 119) 2(*R*)-3(*R*)-4-trihidroxibutanal. Cealaltă tetroză reprezentată se numește *D*-treoză, sau 2(*S*)-3(*R*)-4-trihidroxibutanal. Ținînd seama de relația sterică dintre cele două centre de chiralitate din aceste tetroze, diastereoizomerii care au o configurație asemănătoare cu cea a eritrozei (substituenții X și Y de aceeași parte în formulele de proiecție, sau situați în *anti* în conformațiile stabile, v. fig. 5.19) se denumesc izomeri *eritro*, cei cu o configurație asemănătoare treozei, izomeri *treo*. Examinarea conformațiilor posibile pentru acești derivați (fig. 5.19) arată că dacă grupele R, R', X și Y sînt voluminoase, numai una din cele trei conformații posibile va fi preferențială. În general izomerii *eritro* sînt mai stabili decît cei *treo*, aceștia putînd adopta conformația în care interacțiunile *gauche* dintre grupele voluminoase să fie minime.

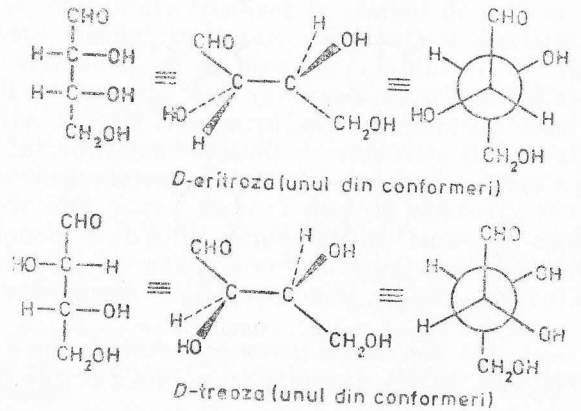


Fig. 5.20. Tetroze diastereoizomere (cîte unul din conformerii posibili).

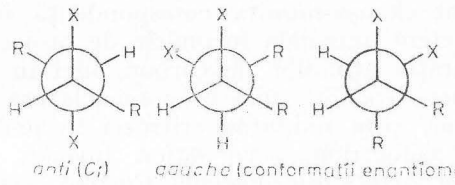


Fig. 5.21. Conformațiile stabile ale diastereoizomerilor dichirali conținînd două perechi de substituenți identici.

b. Derivați de etan tetrasubstituit în care numai două grupe sînt diferite între ele, adică R = R' și X = Y. În acest caz cei doi atomi de carbon asimetrici devin identici, astfel că va trebui să avem identitatea:

$$(R)_1(S)_2 = (S)_1(R)_2.$$

Urmează de aici că:

i) pentru acești derivați nu vor exista decît trei tipuri de stereoizomeri, (*R*)(*R*) și (*S*)(*S*) pe de o parte, și (*R*)(*S*) pe de altă parte.

ii) vor exista doi diastereoizomeri, dar numa un singur racemic (amestecul de (*R*)(*R*) și (*S*)(*S*)). Celălalt diastereoizomer, (*R*)(*S*), va fi optic inactiv. S-a admis multă vreme că inactivitatea acestuia se datorește unei *compensații intramoleculare* a activității optice a celor doi atomi de carbon asimetrici. Dacă ținem seama de configurațiile posibile ale acestor diastereoizomeri (fig. 5.21), se observă că una din conformații (*anti*) este achirală, avînd un centru de inversie $i = S_2$. Fiind achirală, nu poate fi vorba de o compensare de chiralități! Celelalte două conformații posibile sînt chirale și enantiomere între ele. Avînd energii identice între ele iar rotația moleculară producîndu-se rapid, activitatea optică a acestor conformeri se va compensa, nu însă intramolecular, ci intermolecular. Acest tip de conformeri va avea deci o comportare similară cu cea a *n*-butanului.

Primii diastereoizomeri de acest tip cunoscuți au fost acizii tartrici, și anume acidul (+)-tartric, acidul (−)-tartric, amestecul lor, acidul racemic și acidul mezotartric, nescindabil în antipozi.

De la acidul mezotartric (ac. 2(*R*)-3(*S*)-dihidroxisuccinic) derivă prefixul stereochimic *mezo*, pentru desemnarea diastereoizomerului nescindabil în antipozi. Din formulele de proiecție rezultă că derivații *eritro* (X ≠ Y) corespund derivaților *mezo* (X = Y). Diastereoizomerul scindabil se notează uneori cu *d*, *l* sau *D*, *L*, cel mai bine însă cu (±).

Trebuie observat că așa-numita corespondență între *eritro-* și *mezo*-derivați se referă numai la formulele de proiecție și nu este legată de configurația atomilor de carbon, nici în nomenclatura tradițională Fischer-Rosanoff, nici în nomenclatura Cahn-Ingold-Prelog. Într-adevăr, prin oxidarea eritrozei la acid mezotartric, atomii de carbon asimetrici nu vor suferi inversii, reacția avînd loc la centre mai depărtate din moleculă. Cu toate acestea, configurația eritrozei este (*R*)(*R*) sau (*S*)(*S*), în timp ce a acidului mezotartric este (*R*)(*S*). Această nepotrivire rezultă din schimbarea rangului de prioritate (v. p. 123), substituentul CHOHCHO avînd un rang superior substituentului CH_2OH din eritroză, în timp ce în acidul mezotartric COOH are un rang mai mare decît CHOHCOOH. Astfel de nepotriviri au generat numeroase confuzii în atribuirea seriilor sterice ale compușilor polichirali, printre care și atribuirea acestora izomerilor acidului tartric[126]. Mai mult, utilizarea prefixului *D, L* pentru diastereoizomerul scindabil poate genera confuzii cu privire la configurația celor doi atomi chirali din moleculă. Se recomandă din această cauză utilizarea numai a prefixului *mezo*, acesta desemnînd numai faptul că diastereoizomerul nu este scindabil în antipozi. Evident, denumirea poate fi aplicată și la acei derivați polichirali care nu pot fi deduși prin substituții din etan.

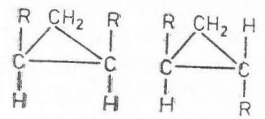
Alte aspecte ale stereochimiei derivaților polichirali au fost tratate în cap. 3.

5.4.2. Polichiralitatea derivaților ciclici

Introducerea de substituenți în pozițiile 1,2 ale unui cicloalcan poate duce la aceleași tipuri de stereoizomeri ca și în cazul derivaților dichirali aciclici. În acest caz, pe lîngă natura celor doi substituenți, X și Y, mai trebuie să ținem seama și de planaritatea sau neplanaritatea ciclurilor respective. Pentru cazul în care X și Y sînt diferiți, natura ciclului nu influențează numărul stereoizomerilor posibili. Vom analiza deci cazul X = Y.

a. Cicluri plane. Ciclopropanul este singurul pentru care se poate admite că este plan în toți derivații săi. Introducerea a doi substituenți în ciclopropan se poate face în *cis* (**19**) sau în *trans* (**20**). Se observă că derivatul *cis* admite un plan de simetrie (grup C_s), în timp ce derivatul *trans* numai o axă de rotație C_2.

[126] C. D. Nenitzescu, J. Chem. Educ., *34*, 147 (1957).



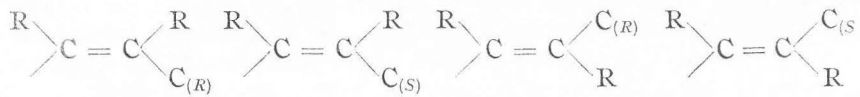
19 **20**

Vor exista deci doi diastereoizomeri, **19** și **20**, o singură pereche de antipozi optici (derivînd de la **20**), izomerul **19** corespunzînd în consecință unei forme *mezo*.

Pentru aceste tipuri de derivați se putea aplica și nomenclatura Cahn-Ingold-Prelog, **19** fiind astfel un derivat 1(*R*)-2(*S*) de ciclopropan disubstituit. În locul prefixelor *R* și *S* se pot folosi și simbolurile stereochimice *Z* și *E*[127], mult mai potrivite în cazul desemnării geometriei derivaților de ciclopropan polisubstituiți[128]. Posibilitatea aplicării celor două tipuri de notație în cazul derivaților ciclici este un bun exemplu pentru a ilustra că geometria *cis- trans* este de aceeași natură cu izomeria generată de polichiralitate, ambele fiind izomerii de distanță (v. p. 52).

Înrudirea dintre cele două tipuri de izomerii (cea *cis-trans* pe de o parte și cea generată de polichiralitate, pe de altă parte) rezultă cel mai bine din următorul exemplu:

De un centru chiral, $C_{(R)}$ sau $C_{(S)}$, se leagă direct o legătură alchenică, avînd doi substituenți R identici. Numărul de stereoizomeri posibili va fi 4 (**21**—**24**), efectul fiind același ca și cum am fi atașat de centrul chiral preexistent un al doilea centru chiral:



21 **22** **23** **24**

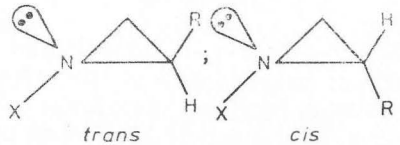
Dacă grupele R sînt diferite între ele, numărul total de stereoizomeri va fi $2^3 = 8$, corespunzînd numărului de atomi de carbon din catena considerată. Se observă de asemenea că stereoizomerii posibili formează perechi de enantiomeri, ca și în cazul de dichiralitate și trichiralitate simplu. Evident, înlocuirea dublei legături cu un ciclu va duce la un rezultat similar.

[127] J. E. Blackwood, C. L. Gladys, K. L. Loening, A. E. Petrarca și J. E. Rush, J. Amer. Chem. Soc., *90*, 509 (1968).

[128] E. W. Yankee, B. Spencer, N. E. Howe și D. J. Cram, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 4220 (1973).

b. Cicluri neplane. Cel mai bun exemplu pe care îl putem alege este cel al ciclohexanului. Cum doi atomi de hidrogen de la doi atomi de carbon diferiți din ciclu nu pot fi situați în planul acestora, derivații de ciclohexan disubstituiți (și la fel și cei ai altor cicloalcani neplanari) nu vor mai prezenta un plan de reflecție și, indiferent de natura grupelor X sau Y (identice sau diferite), ambii diastereoizomeri ar trebui să apară în două forme optic active diferite. Aceasta rezultă clar din echilibrul (5.2). Izomerul *trans*, în cele două conformații posibile, admite numai o axă C_2 drept singurul element de simetrie, în timp ce izomerul *cis* nu admite decît o axă C_1. Cu toate acestea, pentru X = Y, numai *trans* este scindabil, *cis* apărînd a fi o modificare racemică, nescindabilă. Aceasta se înțelege ușor din reacția (5.2). Cele două conformații diferite ale formei *cis*, *a*, *e* și *e*, *a*, sînt energetic echivalente; pe de altă parte, ele se comportă ca obiectul față de imaginea nesuperpozabilă din oglindă. Interconversia celor două forme fiind rapidă (v. p. 204), derivatul *cis* va fi o modificare racemică.

Polichiralitatea este întîlnită la numeroși derivați ciclici naturali cum ar fi terpenii (carbociclici), hidrații de carbon și alcaloizii (heterociclici). Diferite aspecte ale stereochimiei acestor derivați au fost menționate atît în capitolele precedente cît și în acest capitol. Fie menționat numai faptul că la derivații heterociclici unul dintre centrele de chiralitate poate fi situat chiar la heteroatom. Astfel, aziridinele de tip **25** sînt dichirale, unul din centrele de chiralitate fiind situat la atomul de azot.



25

Ca și în cazul ciclopropanului, cei doi diastereoizomeri vor putea fi desemnați drept *cis* sau *trans*. Spre deosebire însă de derivații de ciclopropan, cei doi diastereoizomeri **25** se interconvertesc rapid datorită inversiei de configurație la N[129] (v. și cap. 6), barierele de energie între aceștia fiind mult prea mici[130]. Dacă însă substituentul X de la atomul de azot este o grupă puternic atrăgătoare de electroni (X = Cl, Br), cei doi diastereoizomeri pot fi izolați[131] și există argumente că pot fi și scindați[132]. Cei doi diastereoizomeri generați de un heteroatom sînt denumiți uneori și *invertomeri*[131,132].

[129] V. F. Bystrov, R. G. Kostyanovsky, O. A. Panshin, A. V. Stepanyants și O. A. Iuzhakova, Opt. Spectr. S.S.S.R., *19*, 122 (1965).
[130] M. J. S. Dewar și M. Shanshal, J. Amer. Chem. Soc., *91*, 3654 (1969).

5.5. Calculul geometriilor stabile

Popularea diferitelor conformații posibile ale unei specii moleculare (achirale, monochirale sau polichirale) depinde de diferențele de energie liberă corespunzătoare între aceste conformații:

$$\Delta G^0 = \Delta H^0 - T\Delta S^0 = -RT \ln K. \qquad (5.16)$$

Determinarea compoziției conformaționale se rezumă astfel la aprecierea celor doi termeni din ecuația (5.16), ΔH^0 și ΔS^0. Vom considera în primul rînd aprecierea entropiilor conformaționale.

Entropia conformațională, neglijînd factorii de mediu care pot fi foarte importanți[133] și admițînd că diversii conformeri (sau diastereoizomeri) formează amestecuri ideale, va fi dată de entropia de amestecare, entropiile vibraționale, tranziționale și de rotație ale conformerilor respectivi.

Entropia de amestecare ține seama de faptul (pe care calculul energiei potențiale nu-l poate îngloba întotdeauna) că unui anumit conformer (de ex. *gauche*) îi pot corespunde două forme diferite enantiomere între ele. În caz că aceasta este situația reală (de ex. *n*-butanul *gauche*, *cis*-1,2- și 1,4-ciclohexanii substituiți simetric), entropia de amestecare va fi dată de relația (5.17):

$$\Delta S_a^0 = R \ln 2 = 2{,}303R \lg 2 = 1{,}346 \text{ cal/mol °K}. \qquad (5.17)$$

De entropia de amestecare trebuie să se țină seama și în cazul calculării stabilității relative a unei anumite perechi de stereoizomeri, constituiți fiecare din mai mulți conformeri. În acest caz, pentru fiecare izomer, entropia de amestecare va fi redată de relația:

$$\Delta S_a^0 = -R(N_1 \ln N_1 + N_2 \ln N_2), \qquad (5.18)$$

[131] S. J. Bois, J. Amer. Chem. Soc., *90*, 504 (1968).
[132] S. J. Bois, J. Amer. Chem. Soc., *90*, 506 (1968).
[133] J. J. Delpuech, Bull. Soc. Chim. France, *1966*, 1598, 1616.

în care N_1 și N_2 reprezintă fracțiile molare a celor doi conformeri stabili. Evident, dacă stereoizomerul apare într-o singură conformație (de ex. *cis*-1,3-ciclohexanii disubstituiți), entropia de amestecare va fi nulă.

Entropia datorită simetriei moleculei este dată de relația:

$$\Delta S_s^0 = -R \ln \sigma, \tag{5.19}$$

în care σ reprezintă *numărul de simetrie* al conformației respective[134] și arată numărul de moduri în care o moleculă poate fi rotită pentru a se obține o reprezentare echivalentă cu aceasta. Se va observa că termenul acesta este negativ, o conformație având entropia conformațională cu atît mai mică cu cît va fi mai simetrică.

Exemplu: Vom ilustra aplicarea acestor relații în cazul *cis*- și *trans*-1,2-dimetilciclohexanilor.

Izomerul *cis* poate să existe în două conformații echivalente, *a, e* și *e, a*. Urmează de aici că:

$$\Delta S_{a,e}^0 = 1{,}346 \text{ cal/mol } ^\circ\text{K}$$

Ambele conformații (v. fig. 5.22) nu admit decît o axă C_1, deci:

$$\Delta S_{s,c}^0 = 0, \text{ iar}$$

$$\Delta S_c^0 = 1{,}346 \text{ cal/mol } ^\circ\text{K}.$$

Izomerul *trans* poate să apară în două conformații, ambele având simetria C_2. Urmează că:

$$\Delta S_{s,t}^0 = -R \ln 2 = -1{,}346 \text{ cal/mol } ^\circ\text{K}.$$

Dacă considerăm că acesta apare numai în conformația *e, e* (v. p. 210), entropia de amestecare va fi:

$$S_{a,T}^0 = +1{,}346 \text{ cal/mol } ^\circ\text{K},$$

această conformație putînd apare în două forme enantiomere (v. mai sus). Deci, $\Delta S_t^0 = 0$, iar diferența de entropie între cei doi stereoizomeri va fi de 1,346 unități entropice (*ue*). Această diferență este mult prea mare față de valoarea determinată experimental. Dacă considerăm însă că izomerul *trans* poate fi și el un amestec de doi conformeri (*e, e* și *a, a*), aplicînd relația (5.18) și ținînd seama de rotațiile grupelor CH_3 (care mai sus s-au considerat

[134] S. W. Benson, J. Amer. Chem. Soc., *80*, 5151 (1958).

a fi egale în cei doi stereoizomeri), acordul dintre valoarea calculată și valoarea determinată experimental este bun[135].

În momentul de față nu există mijloace de a aprecia care este efectul dizolvantului asupra conformațiilor posibile ale speciilor moleculare. Se pare că, în soluție, moleculele preferă să adopte o conformație mai strînsă, diferită de conformația stabilă în stare pură[133]. Din această cauză, majoritatea calculelor teoretice se limitează la aprecierea primului termen din ecuația (5.16), factorul entalpic.

Determinarea energiei potențiale a unei specii moleculare se poate face mult mai exact ținînd seama de parametrii moleculari v. cap. 1). Ideal ar fi să se varieze toți parametrii interni și să se aleagă acele geometrii pentru care energia potențială prezintă minime. În ciuda posibilității folosirii calculatoarelor electronice de viteză mare, procedeul acesta este inaplicabil, fiind neeconomic din punct de vedere al rezultatelor care se pot obține și al timpului folosit de calculator. Se preferă din această cauză impunerea anumitor parametri moleculari (v. tab. 1.2 și 1.3) care se consideră ficși, variindu-se numai acei parametri care se consideră a fi esențiali pentru determinarea unor anumite conformații preferențiale (unghiuri de legături pentru cicluri tensionate, unghiuri de torsiune pentru toate cazurile). Folosind acești parametri ficși, energia potențială poate fi calculată fie prin metode mecanic-cuantice aplicînd metode LCAO—SCF perfecționate[7,8,113,130], fie folosind un model mecanic clasic, propus de Westheimer[136]. Ultima metodă cunoaște o răspîndire largă, înregistrînd rezultate mulțumitoare în cele mai diferite domenii de aplicare[137].

În trecerea de la o conformație la alta, diferența de energie între acestea va fi influențată de următoarele modificări:

a. Modificarea lungimii legăturilor față de valoarea lor normală. Diferența de energie introdusă de această modificare va fi notată cu E_l.

b. Deformarea unghiurilor de valență de la valoarea lor normală. Energia corespunzătoare acestei deformări va fi E_d.

c. Modificarea unghiurilor de torsiune dintre legăturile 1,3, termenul energetic corespunzător fiind E_t.

[135] v. Eliel [9], p. 56.

[136] F. H. Westheimer, *Steric Effects in Organic Chemistry*, ed. M. S. Newman, J. Wiley, New York, 1956, p. 523.

[137] J. Fournier, Bull. Soc. Chim. France, *1973*, 1954.

d. Modificarea interacțiunilor de respingere și de atracție dintre atomii nelegați direct între ei (interacțiuni van der Waals). Acest termen va fi notat cu E_W*.

Diferența de energie totală dintre două conformații posibile va fi dată de relația (5.20):

$$E = E_l + E_d + E_t + E_W. \tag{5.20}$$

Vom arăta mai jos cum se calculează fiecare termen al ecuației (5.20).

a. Deformarea lungimii legăturilor. Este bine știut faptul că dacă distanța interatomică dintr-o moleculă biatomică A—B variază față de lungimea de legătură de echilibru l (v. tab. 1.2) cu $\pm x$ (distanța $2x$ reprezentînd lungimea vibrației legăturii într-un anumit nivel vibrațional), diferența de energie între elongația maximă și minimă, va fi:

$$E_L = 1/2\ (k_f x^2), \tag{5.21}$$

k_f fiind constanta de forță. Constantele de forță pentru cele mai multe legături în chimia organică sînt cunoscute, cîteva valori de interes fiind redate în tabelul 5.5.

TABELUL 5.5.

Constante de forță ale unor legături

Legătura	k_f kcal·mol^{-1}·Å^{-2}	Legătura	k_f kcal·mol^{-1}·Å^{-2}
O—H (alcooli)	1050 (a)	(Ar)C—H	720 (b)
N—H (amine)	920 (a)	C—Br	448 (b)
N—H (aziridine)	875 (a)	C—C	648 (b)
C—H (alcani)	692 (b)	C=C	1380 (b)
C—H (cicloalcani)	680 (a)	C=O	1740 (b)

Observații: (a) Valori citate după M. Avram și G. Mateescu, *Spectroscopia în infraroșu*, Ed. Tehnică, 1966. În lucrare, valorile sînt exprimate în dine/cm, ordinul de mărime fiind 10^5. În exprimarea în unitățile din tabel, s-a aplicat factorul de conversie:

1 dină/cm = $1{,}439 \cdot 10^{-3}$ kcal/mol·Å^2.

(b) Valori citate după Eliel și colab.[9], p. 447.

În caz că se deformează mai multe legături, relația (5.21) devine:

$$E_l = \frac{1}{2} \Sigma k_f x^2. \tag{5.21a}$$

* Notațiile folosite în această secțiune, față de multiplele notații folosite în literatură, sînt adaptate la limba română, simbolizînd cît mai exact interacțiunea la care se referă.

Așa cum rezultă din relația (5.21) și datele din tabelul 5.5, deformarea cu 10% a unei legături C—C provoacă o variație de energie de cca 5 kcal/mol.

b. Deformarea unghiurilor de valență. Energia asociată cu deformarea simetrică a unui unghi de valență în planul acestuia este dată de relația:

$$E_d = \frac{1}{2} k_d(\theta - \theta_0)^2, \tag{5.22}$$

în care k_d este o constantă avînd unitățile kcal/mol·radian^2. Cîteva valori mai semnificative ale acestei constante ($k_d/2$) sînt pentru unghiul C—C—H (39,5), unghiul H—C—H (23,0) și C—C—C (57,5)[138].

Drept unghi de referință se consideră unghiul C—C—C din propan = 112,4°. Se poate deduce din relația (5.22) că o variere a acestui unghi cu 10% (11° = 0,192 radiani) provoacă o creștere a energiei cu numai 2 kcal/mol, o creștere mult mai mică decît la modificarea lungimii unei legături.

c. Modificarea unghiurilor de torsiune. Variația energiei potențiale în cursul rotației unei părți din moleculă (numită *rotor*) în jurul unui cadru fix molecular (de ex. o axă de torsiune) este dată de relația:

$$E_t = \frac{1}{2} V_0\ (1 + \cos 3\omega), \tag{5.23}$$

în care ω este unghiul de rotație ($\omega = 0$, pentru conformația eclipsată) iar V_0 este o constantă care se ia egală cu 2,8 kcal/mol, valoarea energiei de eclipsare din etan. Se va observa că acest termen dispare în cazul conformațiilor perfect intercalate.

d. Interacțiuni van der Waals. Termenul E_W din ecuația (5.20) este în realitate compus din doi termeni, unul de atracție (E_A) și unul de respingere (E_R):

$$E_W = E_R - E_A. \tag{5.24}$$

Termenul de atracție poate fi relativ ușor exprimat:

$$E_A = A/r^6, \tag{5.25}$$

în care r reprezintă distanța dintre cele două grupe iar A — un parametru care depinde de masa celor doi atomi care se atrag.

[138] valori citate după Eliel și colab. [9] p. 447.

Cîteva valori ale acestui parametru mai des întîlnite sînt recomandate de Pitzer[139]: $A_{HH} = 49{,}2$; $A_{CH} = 125$ și $A_{CC} = 325$.

Termenul de repulsie depinde la rîndul său de distanță și este mai puțin influențat de natura atomilor:

$$E_R = Be^{-\mu r}. \tag{5.26}$$

Cîteva valori ale parametrilor B și μ, recomandate de Hendrickson[140] sînt următoarele:

$$B_{HH} = 1{,}00 \cdot 10^{-4}; \qquad \mu_{HH} = 4{,}60 \tag{5.27}$$

$$B_{HC} = 1{,}29 \cdot 10^{-4}; \qquad \mu_{HC} = 4{,}12 \tag{5.28}$$

$$B_{CC} = 1{,}66 \cdot 10^{-4}; \qquad \mu_{CC} = 3{,}65 \tag{5.29}$$

Există numeroase variante în exprimarea lui E_W[9,140], nici una dintre acestea neputînd fi considerată mulțumitoare. Din această cauză, în aprecierea lui E_W, urmînd să se considere interacțiunile dintre toți atomii moleculei, erorile pot fi foarte mari. Din fericire, în compararea a două conformații, multe dintre interacțiuni se anulează, eroarea rezultantă fiind astfel mult mai mică.

Relațiile (5.20)—(5.29), în ciuda simplicității lor, necesită un volum uriaș de lucru, chiar pentru molecule nu prea complicate, performanțe care nu pot fi realizate decît cu ajutorul calculatoarelor pentru a obține rezultate de încredere. Un succes al acestui gen de calcul îl constituie calcularea vitezelor de racemizare a bifenililor realizată de Westheimer[136], precum și calculul geometriilor cicloalcanilor $C_5 - C_{10}$, dar în special C_7, realizată de Hendrickson[17,31,61–63,140]. Pentru a ilustra cele afirmate să considerăm echilibrul dintre metilciclohexanii axial și ecuatorial. Vom admite inițial că toate legăturile au lungimea și unghiurile de valență normale. În felul acesta dispar primii termeni din ecuația (5.20), E_l și E_d. Legăturile fiind perfect intercalate, dispare și termenul E_t, rămînînd numai termenul E_W. Acest termen poate fi apreciat cu ajutorul relațiilor (5.24)—(5.26) și ținînd seama de coordonatele interne corespunzătoare tuturor atomilor din moleculă. Ar trebui apreciate peste 150 de interacțiuni van der Waals între perechi de atomi! În realitate se vor calcula mai puține asemenea interacțiuni, neglijînd pe cele care intervin în ambele conformații și se vor anula. Dacă repulsia în forma axială este prea mare, va

[139] v. citat [29]

[140] J. B. Hendrickson, J. Amer. Chem. Soc., *86*, 4854 (1964).

trebui să se admită o deformare a acestei legături și prin aceasta să se reconsidere fiecare termen din ecuația (5.20) pînă se determină geometria avînd energia conformațională minimă. Desigur, un asemenea volum de calcul nu poate fi făcut cu creionul!

5.6. Proprietăți moleculare determinate de echilibrele conformaționale

Din cele expuse în acest capitol rezultă că există un număr relativ redus de molecule organice posedînd o singură geometrie stabilă. În cele mai multe cazuri, unei anumite structuri moleculare îi pot corespunde mai multe conformații stabile (geometrii), care se pot găsi în echilibru rapid. Urmează de aici că și proprietățile moleculare vor reflecta acest echilibru în proprietățile macroscopice determinate. Aceste proprietăți vor fi *proprietăți rezultante* din contribuția fiecărei conformații în parte. Unele dintre acestea pot servi în unele cazuri în determinarea echilibrului conformațional pentru o anumită specie moleculară. Datorită spațiului restrîns al acestei cărți nu va fi posibilă analiza fiecărei proprietăți moleculare în parte; ne vom limita numai la unele exemple mai caracteristice, pentru a indica în ce sens sînt modificate atît proprietățile fizice cît și cele chimice.

5.6.1. *Proprietăți fizice*

Una din metodele fizice frecvent utilizate în determinarea conformațiilor moleculare stabile este metoda de rezonanță magnetică nucleară[141a,142]. Așa cum s-a arătat în secțiunile precedente, metoda poate fi folosită și pentru „privirea" fiecărui conformer în parte, măsurînd spectrele la temperaturi foarte scăzute. În caz că rotațiile moleculare sînt mult prea rapide pentru scara de timp a aparatului, se vor înregistra numai semnalele corespunzînd geometriei rezultante în urma echilibrării. Astfel, pentru ciclohexan în mod obișnuit se înregistrează un singur semnal, indicînd o simetrie mai înaltă a moleculei (D_{6h} în loc de D_{3d}). În aceste cazuri se poate face uz de faptul că deplasarea chimică pentru un anumit tip de proton,

[141] I. Pogany și M. Banciu, *Metode fizice în chimia organică*, Ed. Științifică, 1972; a. p. 274; b. p. 215.

care se găsește în două anturaje conformaționale diferite, este dată de relația:

$$\delta_{obs} = \sum_i \delta_i N_i, \tag{5.30}$$

o relație similară existînd și pentru constanta de cuplaj:

$$J_{obs} = \sum_i J_i N_i, \tag{5.31}$$

în care N_i reprezintă fracția molară a conformației i, δ_i și J_i — deplasarea chimică, respectiv constanta de cuplaj corespunzătoare protonului care se echilibrează în conformația i.[142] Dacă se pot cunoaște valorile individuale δ_i și J_i, relațiile (5.30) și (5.31) pot fi utilizate la stabilirea compoziției conformaționale și de aici și a diferențelor de energie între acestea. Parametrii aceștia pot fi uneori calculați cu suficient de mare exactitate, admițîndu-se o anumită geometrie moleculară și prevăzîndu-se astfel poziția picurilor în spectrele RMN. Asemenea procedee au fost uneori aplicate în analiza conformațională (v. de ex. conformația derivaților de cicloheptan[63]).

O proprietate rezultantă, folosită de asemenea în determinarea echilibrului conformațional, este dipolmomentul. După cum este știut, în orice legătură chimică între atomi diferiți, centrul sarcinilor electrice pozitive nu coincide cu centrul sarcinilor negative, momentul electric fiind definit prin relația:

$$\mu = e \cdot d, \tag{5.32}$$

în care e este sarcina elementară și d este distanța între cele două centre. Momentul electric al unei specii moleculare constituite din mai mulți atomi va fi dat de însumarea vectorială a momentelor de legătură polare din moleculă. Se cunosc astăzi cele mai multe valori pentru legăturile polare mai des întîlnite în compușii organici[141b]. În cazul unei molecule care poate exista în mai multe conformații, dipolmomentul observat va fi:

$$\mu_{obs} = \sum N_i \mu_i, \tag{5.33}$$

în care N_i are aceeași semnificație ca mai sus iar μ_i este dipolmomentul calculat pentru conformația i. Vom considera drept exemplu 1,2-dicloretanul (fig. 5.4, X = Cl). Momentul electric observat este

[142] J. M. Jackman și S. Sternhell, *Applications of Nuclear Magnetic Resonance in Organic Chemistry*, Pergamon Press, 1969, p. 60.

μ_{obs} = 1,44 D, iar momentul de legătură C—Cl este 2,04 D. Se observă însă că în conformația *anti* momentele de legătură se anulează reciproc, în timp ce în conformațiile *gauche* se însumează, momentul calculat pentru aceasta fiind μ_g = 3,55 *D*. Aplicînd relația (5.33) se determină N_g = 0,40, izomerul *anti* predominînd deci în amestecul de echilibru.

Așa cum s-a arătat în cap. 4, proprietățile chiroptice depind la rîndul lor de compoziția conformațională a amestecului molecular, servind uneori la determinarea conformerului stabil (v. p. 175). Posibilitatea scindării în antipozi optici a derivaților de bifenil a dus la descoperirea izomeriei atropice (v. p. 115) și prin aceasta la cunoașterea conformerilor stabili ca rezultat al împiedicării rotației moleculare. Rotația moleculară este responsabilă de lipsa activității optice a unor specii chirale cum ar fi derivații de ciclohexan 1,2-disubstituiți (v. p. 242). Varierea rotațiilor specifice, uneori mergînd chiar pînă la inversarea sensului rotației, funcție de condițiile măsurătorilor (temperatură, dizolvant) este în parte datorată și schimbării raportului dintre diverșii conformeri, funcție de aceste condiții.

Conformațiile achirale ale unei catene saturate dintr-o moleculă care conține un element de chiralitate, pot afecta chiralitatea globală a moleculei și prin aceasta valoarea unghiului de rotație și uneori chiar sensul acestuia. Un astfel de exemplu îl constituie 1,3-dialchilalenele (v. și p. 159). Dacă alchilul este simplu, CH_3, C_2H_5 sau $(CH_3)_3C$, alenele levogire fac parte din seria *R*; (*R*)-1,2-ciclononadiena este însă dextrogiră. Se admite[143] că puntea $(CH_2)_6$ introduce o disimetrie în plus față de elementul de chiralitate deja existent. Asemenea elemente în plus nu intervin la alchilii simplii menționați mai sus.

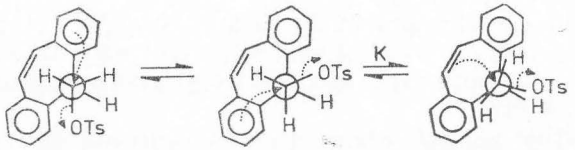
Considerăm că exemplele de mai sus sînt destul de convingătoare pentru a ilustra că toate proprietățile fizice pot fi modificate prin existența echilibrelor conformaționale.

5.6.2. Proprietăți chimice

Reactivitatea unei anumite legături, C—X, depinde printre altele și de numărul legăturilor echivalente cu aceasta din moleculă, deci de simetria moleculară (v. cap. 2). Prin stabilirea rapidă a echilibrelor conformaționale, simetria rezultantă poate fi superioară

[143] W. R. Moore, H. W. Andersen și S. D. Clark, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 835 (1973).

simetriei fiecărei conformații în parte. Prin aceasta și numărul pozițiilor echivalente din moleculă se mărește. Acesta este cazul ciclohexanului și a derivaților săi; numeroase alte exemple au fost amintite în acest capitol. Metodele chimice, avînd o scară de timp mult mai lungă decît metodele fizice, ar părea că folosind aceste metode ar fi imposibil să „privim" diversele conformații moleculare. Acesta ar fi probabil cazul dacă conformațiile posibile ar avea toate aceeași reactivitate, dacă majoritatea reacțiilor elementare nu ar avea geometrii bine definite. Aceste diferențieri creează posibilitatea decelării chiar și a acelor conformații mai puțin stabile și care sînt nedecelabile prin metode fizice obișnuite. Un exemplu îl constituie solvoliza tosilatului **26**, putînd da din cele două conformații stabile ale sale produși de lărgire de ciclu (rută fenoniu). Acești produși au fost observați și sînt produșii



26*a* **26***b* **26***c*

majori de reacție. Alături de aceștia se formează și produși de participare a dublei legături, produși care trebuie să provină din conformația eclipsată **26***c* (sau apropiată de aceasta), conformație care nu poate fi decelată în mod obișnuit. Faptul că această conformație poate fi recunoscută se datorează reactivității foarte mari a acesteia în comparație cu reactivitatea conformațiilor stabile[144].

Identificarea unor conformații mai puțin stabile pe baza naturii produșilor de reacție are numeroase aplicații și în sistemele monociclice flexibile sau aciclice, complet mobile[145]. Astfel, lucrări clasice ale lui Barton[146] pe derivați steroidici rigizi, au demonstrat reactivitatea mai mare a formelor axiale (diaxiale) în unele reacții (substituție, eliminare). Transpunerea concluziilor trase pe aceste sisteme, mult mai complicate, la sisteme ciclohexanice simple a permis recunoașterea formelor diaxiale, de ex. a derivaților de ciclohexan, forme care apar normal în concentrații foarte mici.

[144] E. Ciorănescu, A. Bucur, M. Elian, M. Banciu, M. Voicu și C. D. Nenițescu, Rev. Roumaine Chim., *10*, 161 (1965); M. Voicu și F. Badea, *ibid.*, *17*, 1551 (1972).

[145] C. D. Nenițescu și colab., Rev. Roumaine Chim., *10*, 1201 (1965).

[146] D. H. R. Barton și colab., J. Chem. Soc., *1951*, 1048; *1953*, 1048; Quart. Rev., *10*, 44 (1956).

Analiza produșilor de reacție nu poate da informații decît asupra conformațiilor reactive, fără a putea recunoaște conformațiile nereactive, sau raportul dintre conformațiile posibile. Metoda măsurării vitezelor de reacție poate furniza asemenea detalii, uneori destul de precis. Aceasta se bazează pe diferența de reactivitate a diverșilor conformeri, dar în special pe diferența de stabilitate dintre aceștia. Așa cum s-a arătat în cap. I, putem distinge două cazuri. Dacă diferența de reactivitate între doi conformeri este foarte mare (unul practic nereactiv) se poate aplica relația (1.15) în determinarea raportului dintre conformeri, oricare ar fi diferența de stabilitate dintre aceștia. Dacă însă cei doi conformeri au reactivități apropiate trebuie aplicată relația (1.14). Posibilitatea obținerii unor rezultate confirmabile și prin alte metode depinde de valoarea lui K; o valoare prea mare sau prea mică a acesteia nu poate duce la rezultate precise.

Aplicarea relațiilor (1.14) și (1.15) necesită cunoașterea vitezelor individualele a conformerilor din amestec. Acestea pot fi eventual calculate, sau mai bine determinate din valorile unor derivați înrudiți care sînt conformațional omogeni. După o propunere a lui Winstein[32] în cazul derivaților de ciclohexan se pot folosi derivați avînd în poziția 4 față de centrul de reacție o grupă *t*-butil. Datorită energiei conformaționale mari a acestei grupe, indiferent dacă substanța cercetată va fi un derivat *trans*- sau *cis*-1,4-disubstituit, grupa *t*-butil va fi situată întotdeauna în poziția ecuatorială. Cunoscînd viteza derivatului *trans*, care va corespunde lui k_e, și a derivatului *cis*, corespunzînd lui k_a, valorile respective pot fi introduse în calculul compoziției conformaționale pentru derivați de ciclohexan care nu conțin substituentul 4-*t*-butil. Se admite că grupa *t*-butil, fiind suficient de îndepărtată de centrul de reacție, nu modifică parametrii de activare. Metoda a fost folosită de Eliel și numeroși alții[27] în determinarea energiilor conformaționale a derivaților de ciclohexan

O metodă chimică indirectă de determinare a energiilor conformaționale ale derivaților substituiți de ciclohexan (aplicabilă la fel de bine și în alte cazuri) este măsurarea echilibrului chimic dintre derivații prezentînd izomerie *cis-trans*[27,33,34,84] și care, pe cît posibil, sînt conformațional omogeni. Pentru a da un exemplu, ne vom referi la determinarea diferențelor de energie conformațională dintre cele două conformații posibile ale *cis*-1,3-dimetilciclohexanului (v. ecuația (5.7)). Datorită interacțiunilor diaxiale dintre cele două grupe metil în conformația *a*, *a*, echilibrul respectiv nu poate fi determinat prin mijloace obișnuite. Se poate măsura

însă echilibrul *cis-trans* în cazul 1,1,3,5-tetrametilciclohexanului[38], în care între grupele metil din cei doi stereoizomeri apar aceleași interacțiuni ca la cei doi conformeri ai 1,3-dimetilciclohexanului (v. p. 213). Din datele termodinamice obținute în acest caz s-au putut determina experimental mărimea interacțiunilor diaxiale.

Determinarea energiilor conformaționale prin măsurarea prin mijloace chimice a unui echilibru stereoizomeric este în același timp o metodă termodinamică de studiu conformațional. În practică se utilizează și alte metode termodinamice în analiza conformațională, o mențiune specială trebuind acordată metodelor calorimetrice. Aceste metode nu diferă în esență de metodele fizice obișnuite. Căldurile de reacție măsurate (ardere etc.) trebuie să fie proporționale cu fracțiile molare ale diverșilor conformeri posibili. Prin această metodă, de ex., s-a dobîndit convingerea că ciclooctanul poate fi considerat conformațional omogen și că conformația acestuia nu poate fi conformația cea mai simetrică posibilă[58,59].

5.7. Probleme

1. Folosind modelul *n*-butanului, determinați conformațiile stabile ale *n*-pentanului și *n*-hexanului.

2. Folosind datele tabelului 5.1, determinați proporția dintre conformerii axiali și ecuatoriali (N_e/N_a) a următorilor derivați:

a. clorciclohexan; b. izopropilciclohexan; c. 1,2-dimetilciclohexan.

3. Considerînd numai valorile energiilor conformaționale, calculați constantele de echilibru ale proceselor:

$$cis\text{-}1,2\text{-}X_2C_6H_{10} \rightleftharpoons trans\text{-}1,2\text{-}X_2C_6H_{10} \qquad (5.33.a)$$

$$cis\text{-}1,2\text{-}X_2C_6H_{10} \rightleftharpoons trans\text{-}1,4\text{-}X_2C_6H_{10} \qquad (5.33.b)$$

$$trans\text{-}1,2\text{-}X_2C_6H_{10} \rightleftharpoons cis\text{-}1,3\text{-}X_2C_6H_{10} \qquad (5.33.c)$$

$$trans\text{-}1,4\text{-}X_2C_6H_{10} \rightleftharpoons cis\text{-}1,3\text{-}X_2C_6H_{10} \qquad (5.33.d)$$

în cazul următorilor substituenți:

$$X = Cl;\ X = NHCH_3;\ X = C \equiv CH;\ X = COOR.$$

4. Să se considere toate conformațiile posibile ale izomentonei (v. p. 170). a. Să se arate care conformații vor fi mai stabile. b. Să se indice efectul Cotton pentru fiecare conformer în parte și să se aprecieze tăria acestuia. c. Ce arată faptul că efectul Cotton observat la temperatura camerei își schimbă sensul la temperaturi foarte scăzute?

5. Să se scrie echilibrele conformaționale pentru *trans*-2-clor-5-metilciclohexanonă. a. Să se indice conformația cea mai stabilă și să se arate care ar urma să fie sensul efectului Cotton pentru aceasta. b. Cum se explică faptul că în metanol efectul Cotton este pozitiv în timp ce în *i*-octan acesta este negativ.

Indicație. Se va ține seama de efectul solventului în stabilizarea conformerilor. Cei doi dizolvanți diferă prin polaritatea lor.

6. Să se arate din ce cauză *trans*-decalina posedă o conformație rigidă, în timp ce *cis*-decalina are o conformație flexibilă.

7. Să se discute:

a. Echilibrul conformațional în 1,4-dioxan.

b. Cum vor varia echilibrele conformaționale față de ciclohexan la introducere de grupe alchil?

c. idem, la introducere de grupe polare.

8. Să se discute echilibrele conformaționale la hexahidrodiazinele nesubstituite și substituite. Ce diferențe ar trebui să apară:

a. față de ciclohexan,

b. între ele.

Indicație: v. de ex. S. F. Nelson și colab., J. Amer. Chem. Soc., *95*, 2013 (1973).

9. Dați exemple de compuși polichirali conformaționali.

10. Ce modificări ar trebui făcute în molecula paraciclofanului nesubstituit pentru a obține: a) un compus monochiral, b) un compus dichiral, c) un compus trichiral.

CAPITOLUL 6

Procese stereospecifice

În capitolele precedente ne-am ocupat în special de discutarea principiilor *stereochimiei statice*, adică de criteriile geometrice în caracterizarea speciilor moleculare considerate rigide (cap. 2), de nomenclatura stereochimică (cap. 3) și de caracterizarea diverselor forme de stereoizomerie (enantiomerie — cap. 4; diastereoizomerie — cap. 5; conformeri — cap. 5). Capitolul de față are drept scop principal stabilirea principiilor *stereochimiei dinamice*, adică a modului prin care pot fi obținuți stereoizomerii prin așa-numitele procese chimice *stereospecifice*.

Vom numi un *proces chimic stereospecific* acel proces în care deși ar putea rezulta teoretic mai mulți stereoizomeri din substratul supus reacției, se formează cu predilecție un singur stereoizomer. Așa cum este binecunoscut[1], stereospecificitatea unei reacții este strîns legată de *mecanismul reacției* respective, sau altfel spus, de geometria intermediarilor de reacție sau geometria stării de tranziție. Înainte de a putea discuta procesele stereospecifice este necesar să discutăm geometriile posibile ale intermediarilor și ale stărilor de tranziție (secțiunea 6.1), precum și a modurilor în care se poate pierde stereospecificitatea unei etape elementare (secțiunile 6.2 și 6.3).

Procesele stereospecifice fiind în marea lor majoritate legate de geometria unei stări de tranziție, se admite că asemenea procese sînt controlate cinetic. Dimpotrivă, *procesele nestereospecifice* sînt de regulă controlate termodinamic.

Regula de mai sus cunoaște numeroase excepții. Astfel, în așa-numitele *sinteze simetrice* (v. p. 297), în care pot rezulta doi enantiomeri, pornind de la un substrat achiral, oricît de rigidă ar fi

[1] F. Badea, *Mecanisme de reacție în chimia organică*, ed. II-a, Ed. Științifică, 1973; a. p. 666; b. pp. 213–264; c. p. 164; d. cap. 10.

starea de tranziție și în absența oricărei echilibrări, reacția va fi nestereospecifică, ducînd la amestecul racemic.

Dimpotrivă, dacă într-un proces de echilibrare a mai multor stereoizomeri (control termodinamic) unul dintre aceștia este cu mult mai stabil decît ceilalți, reacția va apare stereospecifică și în condițiile controlului termodinamic. Un exemplu cunoscut este sinteza dien[1a]. În control cinetic aceasta este *endo*-specifică. În control termodinamic este *exo*-specifică (deci tot stereospecifică), izomerul *exo* fiind mult mai stabil decît izomerul *endo*.

6.1. Intermediari de reacție. Stări de tranziție

Geometria intermediarilor reactivi de reacție precum și a stărilor de tranziție poate fi descrisă în același mod în care a fost descrisă geometria compușilor organici stabili. În consecință, asemenea specii moleculare vor putea fi caracterizate prin elementele lor de simetrie, respectiv de chiralitate. Acest mod de descriere prezintă o importanță deosebită în aprecierea stereospecificității unei reacții avînd un mecanism de reacție cunoscut.

6.1.1. Radicali liberi

Radicalii liberi au la atomul de carbon central o hibridizare sp^2 și prin aceasta vor fi plani. Dacă toți substituenții atomului de carbon sînt diferiți, ·CXYZ, simetria va fi C_s. Simetria cea mai înaltă (D_{3h}) este întîlnită la radicalii ·CX_3, în care substituenții identici X sînt grupe monoatomice. Avînd un plan de simetrie, reacțiile de captare a radicalilor liberi (fig. 6.1) vor fi nestereospecifice, atacul reactantului putîndu-se produce cu egală probabilitate de o parte sau de alta a planului de simetrie molecular. Dintr-un radical cu simetrie C_s se va produce astfel un amestec racemic.

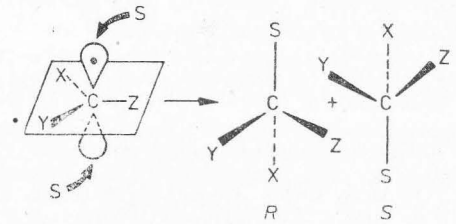


Fig. 6.1. Formarea unui amestec racemic prin captarea unui radical liber achiral.

Dacă în radicalul ·CXYZ substituenţii sînt poliatomici, acesta va putea admite mai multe conformaţii, numai una dintre acestea păstrînd simetria C_s, celelalte conformaţii, apărînd în perechi enantiomere, fiind achirale. Asemenea substituenţi pot introduce în moleculă axe sau plan de chiralitate (v. p. 108). Dacă X, Y şi Z nu posedă în structura lor elemente de chiralitate, radicalul liber în ansamblu va fi optic inactiv, aşa cum, de exemplu, butanul în ansamblu se comportă ca o specie moleculară achirală. Reacţiile unor asemenea specii, ca şi a radicalilor de simetrii mai înalte, vor fi nestereospecifice, fapt confirmat de experienţă[2].

Dacă unul din substituenţi conţine un element de chiralitate, conformaţiile chirale în jurul planului de chiralitate, cuprinzînd atomul central (sp^2), nu mai sînt echivalente între ele (vor fi diastereoizomerice, deci neechivalente energetic între ele). Stereospecificitatea sau nestereospecificitatea unor asemenea intermediari va depinde de diferenţa de energie liberă între cele două conformaţii chirale posibile. După cum s-a arătat în capitolul precedent, la temperaturi scăzute conformerul cel mai sărac în energie va predomina, iar stereospecificitatea reacţiilor radicalice de acest gen va fi mai mare. Se cunosc numeroase experienţe care confirmă acest punct de vedere[3–5].

Stereospecificitatea unei reacţii determinată de prezenţa unui element de chiralitate din moleculă poartă denumirea de *inducţie asimetrică*[4] şi este întîlnită la multe tipuri de molecule, stabile (v. şi p. 299) sau instabile. În figura 6.2 se dă un exemplu de captare a unui radical liber, **1**, avînd un substituent cu un centru

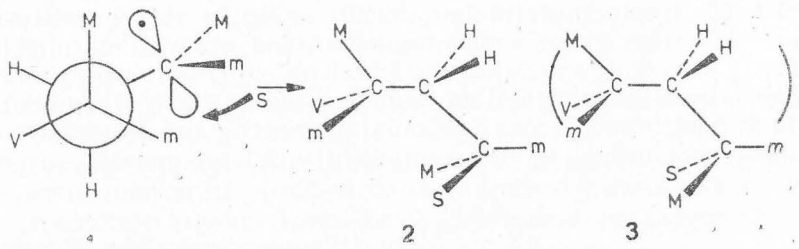


Fig. 6.2. Inducţia asimetrică în captarea stereospecifică a unui radical liber dichiral, prezentînd un centru şi plan de chiralitate.

[2] H. C. Brown, M. S. Kharasch şi T. H. Chao, J. Amer. Chem. Soc., *62*, 3435 (1940).
[3] P. Shriner, J. Amer. Chem. Soc., *88*, 4759 (1966).
[4] D. J. Cram, J. Chem. Educ., *37*, 317 (1960).
[5] M. Goodman, *Topics in Stereochemistry*, *2*, 73 (1967).

de chiralitate mai depărtat în moleculă. Dacă cei trei substituenţi din jurul centrului de chiralitate se notează cu V (= voluminos) M (= volum mediu) şi m (= substituent puţin voluminos, mic), se va observa că agentul de captare radicalic S (= *scavenger*) va avea o direcţie preferenţială de atac. Se va nota că cei doi produşi posibili de reacţie (**2** şi **3**) sînt diastereoizomeri. Un asemenea proces intervine în polimerizarea stereospecifică[5].

În consecinţă, majoritatea reacţiilor în care apar intermediari radicalici vor fi nestereospecifice. Pentru radicalii liberi poliatomici pot apare mai multe conformaţii, unele dintre acestea putînd prezenta un element de chiralitate (plan) la atomul sp^2. Dacă asemenea conformaţii sînt polichirale, în anumite condiţii de lucru reacţiile pot fi stereospecifice.

6.1.2. Carbocationi

În discutarea geometriei carbocationilor şi deci a stereospecificităţii reacţiilor pe care aceştia le dău, trebuie să se ţină seama de clasificarea lor în ioni de carbeniu (clasici) şi ioni de carboniu (neclasici)[6].

A. Ioni de carbeniu. Simetria acestora depinde de tipul ionului de carbeniu[7]. Simetria cea mai înaltă o pot avea carbocationii de tip aromatic, cum ar fi ionul de tropiliu (D_{7h}) sau ciclopropeniliu (D_{3h}). Datorită simetriei lor înalte, asemenea specii cationice nu vor prezenta nici selectivitate sterică, nici selectivitate de poziţie.

Cationii simpli, R_3C^+, din punct de vedere geometric sînt întru totul asemănători radicalilor liberi corespunzători. Grupul de simetrie cel mai redus îl vor prezenta ionii de carbeniu avînd toţi trei substituenţii de la atomul sp^2 diferiţi. Ca şi în cazul radicalilor liberi, captarea unor asemenea ioni de carbeniu va duce la amestecuri racemice. Dacă substituenţii la atomul central sînt grupe poliatomice, aceşti substituenţi pot introduce elemente de chiralitate în moleculă, cazul cel mai cunoscut fiind cazul ionilor de triarilmetil[8]. În fig. 6.3, pentru simplicitate s-a redat structura ionului de trifenilmetil. Inelele aromatice sînt înclinate faţă de planul legăturilor

[6] G. A. Olah, J. Amer. Chem. Soc., *94*, 808 (1972).
[7] C. D. Nenitzescu, în *Carbonium Ions*, G. A. Olah şi P. von R. Schleyer, ed. Interscience Publ., vol. 1, 1968, p. 1.
[8] M. Rakshys, jr., S. V. McKinley şi H. H. Freedman, J. Amer. Chem. Soc., *93*, 6522 (1971).

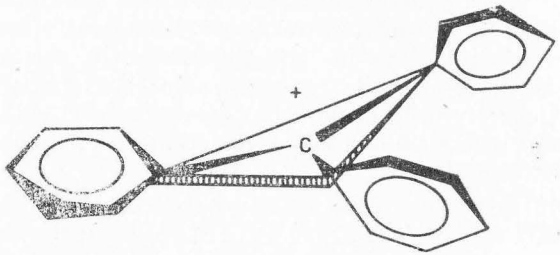


Fig. 6.3. Ionul de trifenilmetil.

C_{sp^2} — Ar cu un unghi θ, ceea ce poate determina apariţia unei chiralităţi planare sau elicoidale, depinzînd de natura substituenţilor din nucleele aromatice. Evident, datorită rotaţiilor moleculare rapide, reacţiile unor asemenea intermediari vor fi totuşi nestereospecifice, în accepţiunea de astăzi a termenului*. Un element de chiralitate mai depărtat din moleculă poate induce asimetric, ca şi în cazul radicalilor liberi, o anumită stereospecificitate a reacţiei. Un exemplu îl poate constitui solvoliza derivaţilor de 2-*endo*-norbornil, la care reacţia de substituţie poate decurge cu inversie a configuraţiei la centrul de reacţie**.

Un aspect care trebuie subliniat în chimia ionilor de carbeniu este acela că în reacţiile în care aceştia intervin, speciile cationice pot să apară sub formă de perechi intime de ioni[9], ioni solvataţi asimetric sau simetric[10]. Pornind de la substrate chirale, avînd centrul de chiralitate la centrul de reacţie, numai ionii solvataţi simetric devin achirali (C_s); perechile intime de ioni păstrează chiralitatea iniţială a moleculei (fig. 6.4). Reacţiile unor asemenea specii, în absenţa fenomenelor de racemizare (v. p. 270), vor fi stereospecifice.

* Prin captarea cationilor de triarilmetil se formează derivaţi ArAr'Ar''C—X, care, după cum s-a arătat (v. p. 236), prezintă mai multe elemente de chiralitate în moleculă. Stereoizomerii posibili ai acestor derivaţi (32 în total pentru toţi substituenţii diferiţi), cu excepţia unei singure perechi, sînt conformeri. Dacă ar putea exista posibilitatea înregistrării produsului iniţial de captare a cationului de triarilmetil, înainte ca produsul de reacţie să se echilibreze, s-ar constata desigur că reacţia prezintă stereospecificitate.

** Chimia derivaţilor de 2-norbornil a fost pe larg tratată în citat 1, pp. 242—250.

[9] S. Winstein, E. Clippinger, A. H. Feinberg, R. Heck şi G. C. Robinson, J. Amer. Chem. Soc., *78*, 328 (1956); v. şi citat 1, p. 159.

[10] R. Breslow şi colab., J. Amer. Chem. Soc., *90*, 4051, 4056 (1968); W. von E. Doering şi H. H. Zeiss, ibid., *75*, 4733 (1953); A. Streitwieser, jr., Chem. Rev., *56*, 656 (1956).

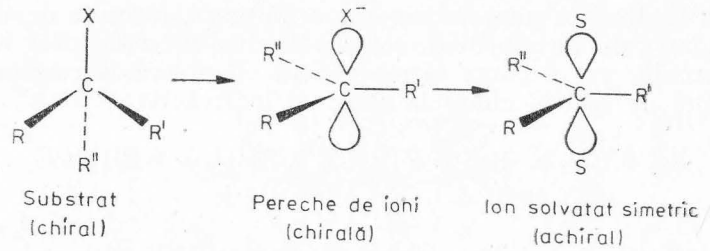


Fig. 6.4. Formarea de perechi de ioni chirale prin ionizarea unimoleculară a unui substrat chiral.

În concluzie, reacţiile ionilor de carbeniu clasici, dacă aceştia sînt liberi sau solvataţi simetric, vor fi cu puţine excepţii nestereospecifice, asemănîndu-se în multe privinţe cu reacţiile radicalice. Reacţiile perechilor de ioni sau a altor agregate ionice superioare pot decurge stereospecific, datorită elementelor de chiralitate a acestor specii. Gradul de stereospecificitate a acestor reacţii va depinde de unele fenomene care vor fi analizate în secţiunile următoare.

B. Ioni de carboniu (ioni neclasici). Un tip de ioni de carboniu discutaţi de Olah[6] este acela al carbocationilor pentacoordinaţi, ionul de metoniu, CH_5^+, fiind cel mai simplu exemplu. Structurile posibile ale acestui ion precum şi simetriile corespunzătoare sînt arătate în fig. 6.5.

Calculele mecanic-cuantice precum şi proprietăţile acestui ion indică o simetrie C_s, drept structura cea mai probabilă[6,11]. În ciuda simetriei mai joase a acestei specii, în comparaţie cu celelalte geometrii posibile pentru acest ion, această geometrie conservă configuraţia iniţială la atomul de carbon (v. fig. 6.5). Urmează de

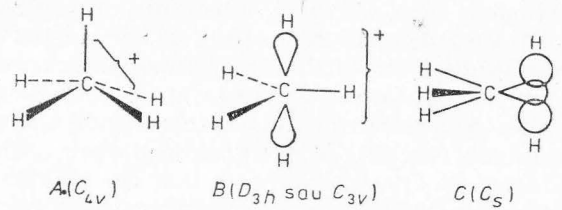


Fig. 6.5. Structuri posibile ale ionului de metoniu, CH_5^+

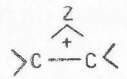
[11] G. A. Olah, K. Klopman şi R. H. Schlossberg, J. Amer. Chem. Soc., *91*, 3261 (1969).

aici că în absența unor procese de echilibrare, reacțiile de tip (1), decurgînd prin intermediari, avînd structuri asemănătoare ionului de metoniu, vor decurge stereospecific, cu păstrarea configurației atomului de carbon chiral la care are loc reacția:

$$RR'R''C{-}X + E^+ \rightarrow \underset{\mathbf{4}}{(RR'R''CXE)^+} \rightarrow RR'R''CE \qquad (1)$$

Reacția (1) reprezintă o substituție electrofilă la carbonul saturat și, după cum se știe, asemenea reacții* decurg stereospecific[12].

Tipul de ioni neclasici care a suscitat discuțiile cele mai aprinse în literatură sînt ionii cu punte[1b], din care cei cu puntea Z între doi atomi de carbon vecini **(5)** joacă și rolul cel mai important în reacții chimice (substituții nucleofile, adiții electrofile, eliminări E_1 etc.).



5

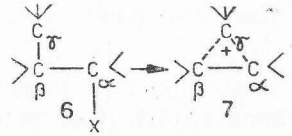
Z=hal, OR, SR
NR_2, CR_3, Ar, etc

Trebuie remarcat faptul că, indiferent de natura grupei Z, asemenea derivați au simetrii similare derivaților de ciclopropan (v. p. 240). În consecință, ionii cu punte vor admite izomerie *cis-trans* (diastereoizomerie), deschiderea inelului ducînd evident tot la diastereoizomeri, dacă atomii de carbon sînt potrivit substituiți. Mai mult, asemenea derivați pot fi chirali dacă singurul lor element de simetrie este o axă C_2. Reacțiile decurgînd prin intermediari **5** vor fi întotdeauna stereospecifice, în acestea păstrîndu-se fie *configurația relativă* (tipul de diastereoizomerie corespunzătoare substratului inițial sau intermediarului), fie *configurația absolută* (activitatea optică a substratului, direct legată de configurația celor doi atomi de carbon din intermediar).

* Se poate desigur pune întrebarea dacă specia moleculară **4** este un intermediar de reacție sau o stare de tranziție. Experiența a demonstrat că în multe reacții de substituție electrofilă **4** este un intermediar. Din punct de vedere geometric (v. secțiunea 6.1.5) diferențierea nu este esențială.

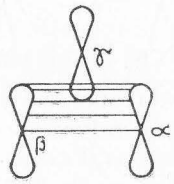
[12] G. A. Olah și colab., ibid., *93*, 1251, 1256 (1971); citat 1, p. 407.

Un caz special al acestor tipuri de intermediari este generarea ionilor cu punte **7** din compușii aciclici **6**, în care atomii C_α, C_β și C_γ sînt atomi chirali:



6 **7**

Formarea intermediarului cu punte, dacă acesta va prezenta o axă C_2, poate duce la pierderea chiralității atomilor C_α și C_β. În ceea ce privește atomul C_γ, acesta nu este echivalent cu atomii C_α și C_β, după cum rezultă din structura **8**:



8

Atomul C_γ va avea o structură similară cu cea a atomului de carbon din ionul de metoniu, prin aceasta păstrînd configurația inițială din substratul inițial **(6)** atît în formarea intermediarului **7**, cît și în reacțiile ulterioare ale acestuia. Formarea intermediarului **7** poate fi privită ca o reacție de substituție electrofilă intramoleculară avînd loc la atomul C_γ, prin aceasta fiind stereospecifică la acest atom.

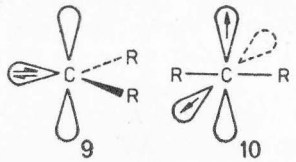
Legat de același tip de proces **(6 → 7)**, dacă atomii C_α și C_β erau inițial atomi chirali, activitatea optică în intermediar (dacă acesta aparține grupului C_2) *se va pierde, indiferent de faptul că specia rezultată va fi o pereche de ioni sau ioni solvatați*. Această concluzie stereochimică, rezultată din proprietățile de simetrie ale speciilor implicate, este de cea mai mare importanță în recunoașterea intermediarilor de reacție, chiar dacă argumentarea respectivă nu este completă (v. și secțiunea 6.1.5)[10].

În concluzie, reacțiile decurgînd prin ioni de carboniu (ioni neclasici) pot prezenta stereospecificități foarte înalte, neîntîlnite la reacțiile ionilor de carbeniu. Aceste caracteristici stereochimice

sînt determinate, pe de o parte de caracteristicile conformaționale ale ionilor neclasici[13] (mai rigizi), pe de altă parte de tipul de simetrie corespunzător acestor intermediari.

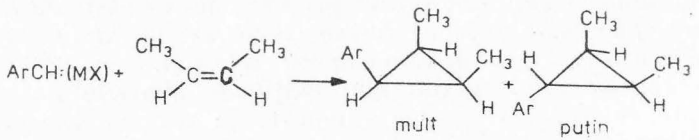
6.1.3. Carbene

Carbenele pot avea două tipuri de structuri, una de simetrie înaltă, **10**, numită carbene triplet ($C_{\infty v}$ sau $D_{\infty h}$, depinzînd de natura substituenților R și R'), și o altă structură, **9**, corespunzînd carbenelor singlet, de simetrie mai joasă, asemănătoare cu cea a ionilor de carbeniu:



9 10

Din punct de vedere stereochimic nu vor fi interesante decît carbenele singlet, acestea putînd prezenta, ca și în cazul ionilor de carbeniu, o anumită stereospecificitate în reacțiile lor la atomul carbenic. Într-adevăr, depinzînd de modul de generare a carbenelor singlet, acestea pot fi practic libere (carbene) sau modificate (specii carbenoide)[14] în sensul în care ionii de carbeniu sînt modificați în perechile intime de ioni. Modificarea rezultă prin interacțiunea orbitalilor din carbenă cu speciile ionice prezente în mediul de reacție. Prin aceste interacțiuni, care sînt comparabile cu cele din perechea intimă de ioni, simetria carbenelor se reduce odată cu modificarea reactivității lor. Carbenoidele, astfel rezultate, devin mai selective (micșorîndu-se reactivitatea), reacțiile lor devenind în același timp mai stereospecifice. Un exemplu este adiția *endo*-specifică a speciilor carbenoide[15]



[13] Termenul de *ion neclasic* a fost introdus de J. D. Roberts și C.C. Lee, J. Amer. Chem. Soc., *73*, 5009 (1951). Concepția acestor autori diferă în unele privințe de concepția de astăzi[6].

[14] W. Kirmse, *Carbene, Carbenoide und Carbenanaloge*, Verlag Chemie, 1969.

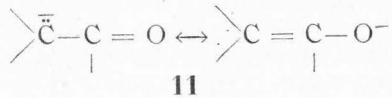
[15] G. L. Closs și R. A. Moss, J. Amer. Chem. Soc., *86*, 4042 (1964).

6.1.4. Carbanioni

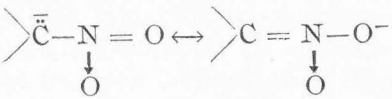
Deși există criterii chimice precise de clasificare a carbanionilor[16], din punct de vedere stereochimic este util să considerăm numai trei clase și anume:

a. Carbanionii piramidali sînt carbanionii substituiți direct la atomul carbanionic cu resturi alchil, în care sarcina negativă a carbonului nu poate fi delocalizată în grupe vecine. Din motive electronice, atomul de carbon carbanionic preferă să-și conserve hibridizarea sp^3, structura acestor specii fiind asemănătoare cu a amoniacului, aminelor sau derivaților lor (fig. 6.6). Structura piramidală poate favoriza apariția chiralității acestor specii, drept care se cunosc numeroase reacții stereospecifice decurgînd prin asemenea intermediari[16b].

b. Carbanioni planari sînt carbanionii stabilizați prin conjugare, ca de ex., carbanionii aromatici (ionul de ciclopentadienil, v. p. 62) sau nearomatici avînd o grupă vecină acceptoare de electroni:



11



12

Asemenea intermediari, dacă nu vor conține un centru de chiralitate în moleculă, nu vor putea da reacții stereospecifice[4].

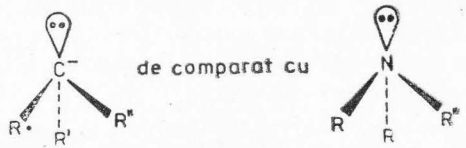


Fig. 6.6. Înrudirea structurală dintre carbanionii piramidali și amine.

[16] a. D. J. Cram, *Fundamentals of Carbanion Chemistry*, Acad. Press, 1965; b. v. citat 1, p. 418.

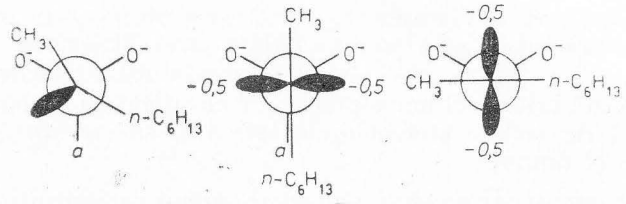


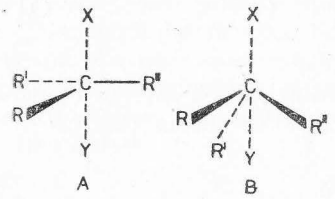
Fig. 6.7. Carbanioni chirali stabilizați prin heteroatom.

c. Carbanioni chirali prin substituție heteroatomică sînt acei carbanioni conținînd în α un heteroatom capabil să utilizeze orbitali *d*, realizînd în felul acesta configurații chirale (v. fig. 6.7). Asemenea cazuri au fost discutate pe larg de Cram*. Evident, asemenea specii putînd fi chirale, vor da reacții stereospecifice.

6.1.5. Stări de tranziție

Clasificarea speciilor moleculare stabile sau reactive în grupuri de simetrie după geometria acestora poate fi aplicată și stărilor de tranziție (v. de ex. fig. 6.8).

Astfel, în cazul unor reacții SN2, sînt posibile două geometrii. Cu excepția unui singur caz, dacă centrul inițial de reacție este

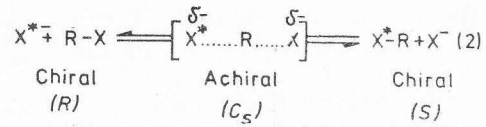


a. $X \neq Y$; $R \neq R' \neq R''$ (C_1)
b. $X = Y$; $R \neq R' \neq R''$ (C_s)
c. $X \neq Y$; $R = R' = R''$ (C_{3v})
d. $X = Y$; $R = R' = R''$ (D_{3h})

Fig. 6.8. Geometrii și simetrii ale stărilor de tranziție ale unor reacții de deplasare.

* Un rezumat al acestor aspecte se găsește în citat 1, p. 428.

chiral, stările de tranziție corespunzătoare vor păstra chiralitatea inițială, reacțiile fiind în consecință stereospecifice. Pentru cazul X = Y, starea de tranziție poate deveni achirală (C_s), chiralitatea moleculară inițială putîndu-se pierde în această etapă. Cazul cel mai cunoscut de asemenea reacție este substituția izotopică, studiată de Hughes și colab.[17]:



Posibilitatea pierderii chiralității în starea de tranziție atrage atenția asupra următorului fapt: este incorect de a trage concluzia asupra apariției unui anumit tip de intermediar din date pur stereochimice. Pierderea chiralității inițiale poate să intervină nu numai în intermediar ci și într-o stare de tranziție achirală. Exemple de intermediari, admiși inițial din date pur stereochimice, sînt cationii neclasici cu punte, **5**. Aceasta explică și discuția foarte furtunoasă care s-a purtat în jurul existenței lor[18]; dacă astăzi asemenea specii sînt totuși unanim acceptate, aceasta se datorează găsirii și altor argumente alături de cele stereochimice.[1b]

Să considerăm pentru exemplu transformările celor doi stereoizomeri optic activi din fig. 6.9. Derivatul *treo* (*R*, *R*) dă la solvoliză tot un derivat *treo*, racemizat la ambele centre (*R*, *R* + *S*, *S*), în timp ce derivatul *eritro* (*R*, *S*) își păstrează atît configurația relativă (rezultă tot un *eritro*-derivat) cît și absolută (rezultă numai derivatul *R*, *S*). S-a tras de aici concluzia că *treo*-derivatul trebuie să dea un intermediar achiral, în timp ce *eritro*-derivatul, reacționînd printr-un mecanism similar, trebuie să dea un intermediar chiral. Aceste condiții erau îndeplinite de un intermediar cu punte, numit ion de fenoniu, rezultat printr-o reacție stereospecifică SN2 intramoleculară[19]. Desigur, simetria corespunzătoare celor doi ioni de fenoniu, responsabilă de mersul stereochimic al reacției, putea fi atribuită și unei stări de tranziție avînd o geometrie simi-

[17] E. D. Hughes și colab., J. Chem. Soc., *1935*, 1525; *1936*, 1173; *1938*, 209; v. și citat 1 p. 175.

[18] v. de ex. P. D. Bartlett, *Nonclassical Ions, Reprints and Commentary*, A. Benjamin, New York, 1965.

[19] D. J. Cram, J. Amer. Chem. Soc., *71*, 3863, 3875, 3883 (1949); a. H. C. Brown și colab., *ibid.*, *89*, 370 (1967); b. D. J. Cram, ibid., *86*, 3767 (1964).

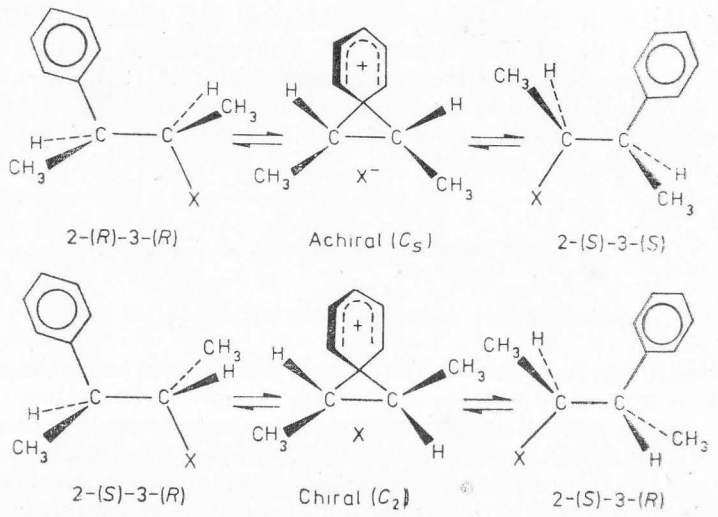


Fig. 6.9. Geometrii chirale sau achirale în reacţii decurgînd prin intermediari (stări de tranziţie) ciclici.

lară. Existenţa ionului de fenoniu, la început aprig controversată[19a], a fost dovedită ulterior prin multe tipuri de argumente[19b], dintre care observarea directă este probabil argumentul cel mai hotărîtor[6].

În concluzie, geometria stării de tranziţie şi tipul de simetrie implicat în această stare de tranziţie pot furniza date foarte exacte cu privire la stereospecificitatea pe care o va adopta reacţia. Singura diferenţă (din punct de vedere stereochimic) între un intermediar şi o stare de tranziţie constă în aceea că primii se pot racemiza (interconverti, v. secţiunile următoare), în timp ce o stare de tranziţie nu se poate echilibra decît cel mult cu produşii şi reactanţii de reacţie. Evident, o reacţie decurgînd într-o singură etapă (fără admitere de intermediari) va fi mai stereospecifică.

6.2. Interconversia formelor enantiomere. Racemizarea

Multe din procesele care ar putea decurge stereospecific (şi care în anumite cazuri speciale decurg stereospecific) sînt final nestereospecifice, datorită uşurinţei cu care diversii stereoizomeri se interconvertesc între ei. Pentru a putea anticipa condiţiile experimentale ale unei reacţii stereospecifice, trebuie evident cunoscute

şi posibilităţile de interconversie a produşilor şi intermediarilor de reacţie stereoizomeri. Vom considera în primul rînd procesele de racemizare.

6.2.1. Procese de racemizare fără ruperi de legături covalente

Aşa cum s-a arătat în cap. 4, starea de racemic este favorizată din punct de vedere termodinamic faţă de formele enantiomere pure. Din această cauză, formele enantiomere vor avea tendinţa să se echilibreze între ele, să se racemizeze. Emil Fischer a fost primul care a arătat că racemizarea unui compus organic prezentînd un atom de carbon asimetric (centru de chiralitate) constă în schimbarea (la echilibru) a poziţiei a doi substituenţi de la atomul de carbon (v. p. 22). Această observaţie rămîne valabilă pentru orice formă de chiralitate moleculară: *schimbarea locului a doi substituenţi din jurul unui element de chiralitate schimbă configuraţia iniţială. Dacă procesul merge pînă la stabilirea unui echilibru, rezultatul final, în caz că molecula posedă un singur element de chiralitate, va fi racemizarea.* Cîteva exemple care să ilustreze această regulă sînt date în fig. 6.10.

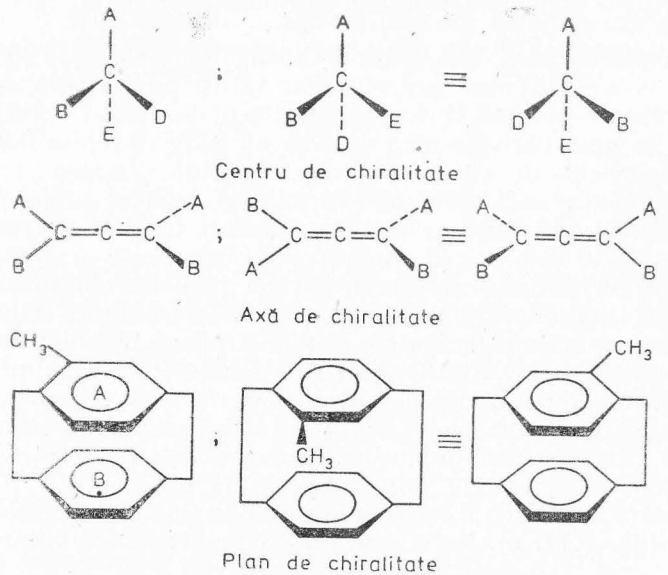


Fig. 6.10. Ilustrarea inversiei configuraţiei prin schimbarea locului a doi substituenţi, pentru diverse tipuri de chiralităţi moleculare.

Se cunosc mai multe mecanisme de racemizare. În această secțiune vor fi discutate numai acele mecanisme care nu implică ruperi de legături.

a. Rotația în jurul unei axe moleculare. În modul acesta se racemizează compușii chirali conformaționali posedînd o axă de chiralitate sau o axă combinată cu un plan de chiralitate (v. p. 193). Viteza de racemizare va depinde evident de bariera rotațională. Dacă aceasta este sub 20—23 kcal/mol (v. p. 45), formele enantiomere nu vor putea fi izolate, deși există posibilitatea identificării lor prin mijloace fizice (v. cap. 5). Dacă bariera de energie rotațională este mai mare, enantiomerii devin scindabili, un exemplu tipic constituindu-l derivații de bifenil (v. p. 115). Racemizarea formelor enantiomere pure ale acestor derivați se produce prin învingerea barierii rotaționale, prin efect termic. Procesele stereospecifice în această clasă de derivați vor fi favorizate de temperaturi mai scăzute. Această concluzie rămîne valabilă și pentru intermediari reactivi de reacție, chirali conformațional la centrul de reacție. Stereospecificitatea reacțiilor de tipul celei reprezentate în fig. 6.2 depinde în mare măsură de temperatura de lucru[5]. Racemizarea prin rotirea în jurul unei axe moleculare constă în ultimă analiză în schimbarea locului a doi substituenți din jurul acestei axe.

b. Rotația în jurul unui plan molecular. Un proces de racemizare similar cu cel discutat mai sus, dar totuși diferit prin elementul de chiralitate pe care îl conțin speciile moleculare respective, este întîlnit la acei derivați care posedă un plan de chiralitate drept unicul element de chiralitate din moleculă. Asemenea derivați pot fi izomeri sterici scindabili în antipozi, izomeri conformaționali echilibrabil rapid între ei sau intermediari reactivi de reacție.

În fig. 6.10 este dat un exemplu de racemizare a unor derivați scindabili în antipozi și prezentînd un plan de chiralitate (racemizarea ciclofanilor avînd drept plan de chiralitate nucleul A). Racemizarea acestor derivați presupune rotirea planului de chiralitate, deci învingerea unor bariere rotaționale, ca în cazul precedent. Datorită tensiunii în inelul ciclofanic[20], bariera de energie va fi suficient de mare pentru a permite izolarea celor două forme enantiomere. Racemizarea produșilor stereospecifici de reacție poate fi de asemenea controlată prin temperatura de reacție.

Un exemplu diferit îl constituie racemizarea unei perechi intime de ioni (fig. 6.11. a). Rotația în jurul planului de chiralitate a unor

[20] D. J. Cram și J. M. Cram, Accounts Chem. Res., *4*, 204 (1971).

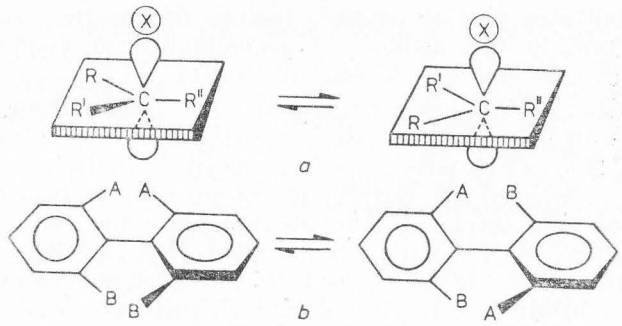
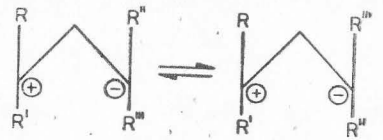


Fig. 6.11. Racemizări prin rotiri în jurul elementului de chiralitate. a. Rotire în jurul planului de chiralitate. b. Rotire în jurul axei de chiralitate.

asemenea specii implică energii mult mai mici decît în cazul precedent. Stereospecificitatea reacțiilor în care intervin asemenea tipuri de intermediari va fi controlată nu numai de temperatură ci și de nucleofilicitatea agentului de captare.*

Dacă carbocationul și anionul X^- (gegenion) fac parte din aceeași moleculă, cum este cazul intermediarilor de tip **13**[21,22] s-a putut demonstra că viteza de racemizare a acestora depinde atît de puterea de solvatare a dizolvantului cît și de ușurința cu care zwitterionul este captat din soluție.



Rotația în jurul planului de chiralitate (fig. 6.11 a) implică o solvatare a lui X^- (sau $RR'R''C^+$) urmată apoi de o desolvatare și refacere a perechii de ioni. În cursul acestui proces, carbocationul poate fi captat de către dizolvant, înainte ca rotația să fi avut loc, procesul apărînd astfel stereospecific (sau parțial stereospeci-

* Evident, pentru o reacție stereospecifică, viteza de captare a perechii de ioni trebuie să fie mai mare decît viteza de racemizare.

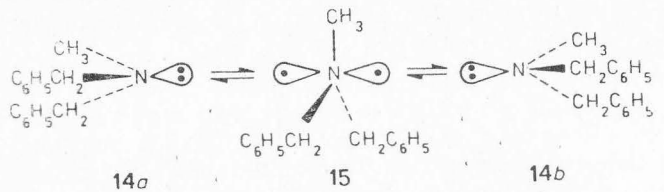
[21] E. W. Yankee, F. D. Badea, N. E. Howe și D. J. Cram, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 4210 (1973).

[22] E. W. Yankee, B. Spencer, N. E. Howe și D. J. Cram, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 4220 (1973).

fic). Posibilitatea acestei captări, înainte de rotație, are o șansă mult mai mică la intermediarii **13**, gegenionul nepărăsind molecula, fapt pentru care poate fi și ușor observată.

c. Inversia spontană a configurației. Un proces de racemizare diferit este întîlnit la acei derivați avînd un atom central piramidal (v. p. 265). Caracteristic pentru acești derivați este că atomul piramidal este legat de trei liganzi și posedă un orbital ocupat de o pereche de electroni. Din această clasă fac parte molecule neutre (de ex. $R_3N:$, $R_3P:$ etc.), anioni ($R_3C:^-$, $R_3Si:^-$, ClO_3^- etc.) și cationi ($R_3S:^+$, $R_3O:^+$ etc.). Racemizarea acestora (fig. 6.12) implică o rehibridizare la atomul central, molecula devenind plană (achirală, simetrie C_s), specia planară putînd apoi cu egală probabilitate să decadă în cei doi enantiomeri posibili. Cu unele excepții, bariera de energie în acest proces este joasă, astfel că racemizarea se produce rapid, nepermițînd izolarea enantiomerilor puri. De un interes deosebit pentru chimia organică se bucură acei derivați pentru care atomul central (X în fig. 6.12) este N sau C. Aceste cazuri au și fost mai intens studiate.

Procesul de racemizare a unei amine terțiare **(14)** poate fi reprezentat schematic prin ecuația (3):



(3)

Cei doi protoni de la grupele benzilice sînt diastereotopici, drept care pot fi distinși prin tehnica RMN, echilibrul (3) putînd fi astfel măsurat. Bariera necesară inversiei configurației este de 6,0 kcal/

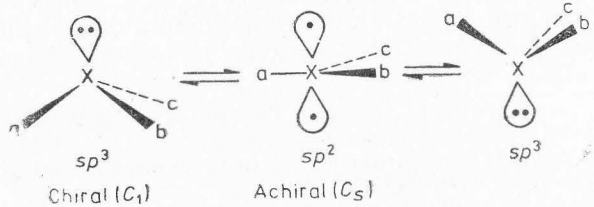


Fig. 6.12. Inversia piramidală.

mol la $-146°$[23] sau de 6,7 kcal/mol la $-135°$[24], valori care sînt în perfect acord cu calculele teoretice[25,26]. O valoare mai ridicată pentru inversia dibenzilmetilaminei a fost obținută de Saunders și Yamade[27], care au aplicat o tehnică foarte ingenioasă pentru micșorarea vitezei inversiei (3) în scopul unei mai ușoare observări a procesului. Acești autori au măsurat spectrul RMN a unei soluții apoase acide a amidei **14**. Prin aceasta amina este convertită în clorhidratul ei, **14** *c*, racemizarea nemaifiind posibilă decît dacă sarea se echilibrează cu amina liberă:

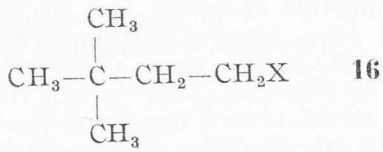
$$\underset{\mathbf{14}c}{R_3\overset{+}{N}-H} \overset{K_a}{\rightleftharpoons} \underset{\mathbf{14}a}{R_3N:} \rightleftharpoons \underset{\mathbf{14}b}{:NR_3} \rightleftharpoons H-\overset{+}{N}R_3 \qquad (4)$$

Prin aceasta viteza de racemizare va depinde de constanta K_a, viteza reducîndu-se simțitor ($pK_a = 7{,}5$). Din rezultatele obținute se apreciază că la temperatura camerei bariera de energie este de cca 11 kcal/mol. Această valoare, mult mai ridicată decît cele determinate ulterior sau valorile calculate, poate fi atribuită mediului apos în care s-au făcut determinările, solvatarea aminei (prin legături de hidrogen) putînd reduce simțitor viteza inversiei. Modul acesta de măsurare a barierei energetice în inversia aminelor terțiare prezintă interes nu numai prin ingeniozitatea sa cît și prin similaritatea procesului (4) cu racemizarea carbanionică (v. secțiunea 6.2.2).

Stabilitatea configurativă a carbanionilor simpli a fost de asemenea pe larg studiată în literatură[16], atît din punct de vedere experimental cît și teoretic. În studiile experimentale s-au folosit compuși organometalici, barierele energetice în inversia carbanionilor fiind cuprinse între 10—20 kcal/mol[28–30], valori mult mai

[23] C. H. Bushweller și J. W. O'Neil, J. Amer. Chem. Soc., *92*, 2159 (1970).
[24] M. J. S. Dewar și W. B. Jennings, J. Amer. Chem. Soc., *93*, 401 (1971).
[25] G. W. Koeppl, D. S. Sagatys, G. S. Krisnamurthy și S. I. Miller, J. Amer. Chem. Soc., *89*, 3396 (1967).
[26] M. J. S. Dewar și M. Shanshal, J. Amer. Chem. Soc., *91*, 3654 (1969).
[27] M. Saunders și F. Yamade, J. Amer. Chem. Soc., *85*, 1882 (1963).
[28] G. M. Whitesides, M. Witanovski și J. D. Roberts, J. Amer. Chem. Soc. *87*, 2854 (1965).
[29] M. Witanovski și J. D. Roberts, J. Amer. Chem. Soc., *88*, 737 (1966).
[30] G. Fraenkel și D. T. Dix, J. Amer. Chem. Soc., *88*, 979 (1966).

mari decît cele calculate[25] (6—12 kcal/mol). Acest dezacord provine desigur din caracterul parțial covalent a legăturii carbon-metal, procesul măsurat fiind în realitate un proces SE1. Semnificativ în acest sens sînt valorile determinate de Roberts[29] pentru compușii organometalici de tip **16**:

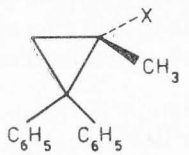


16

X	:	Li	Mg	Zn
E (aprox.)	:	15	20	26 (kcal/mol)

Energia inversiei crește cu caracterul covalent al legăturii metalice.

Un caz special îl prezintă derivații ciclici de tip **17**:[31]



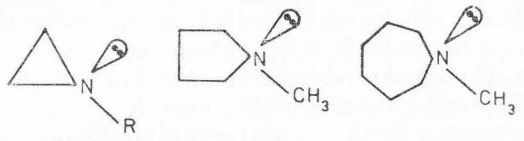
17
X=Li, MgX

Acești derivați sînt configurativ stabili la temperatura camerei ($E > 23$ kcal/mol). Creșterea energiei de racemizare a acestor carbanioni se datorează dificultății pe care o întîmpină atomul de carbon carbanionic în a adopta structura sp^2 plană, necesară pentru racemizare. Fenomene similare sînt întîlnite și la derivații heterociclici.

Astfel, în seria derivaților **18—20**, energia inversiei scade vertiginos de la derivatul cu inel de trei atomi la derivatul cu inel de

[31] H. M. Wallborsky și A. E. Young, J. Amer. Chem. Soc., *86*, 3288 (1964).

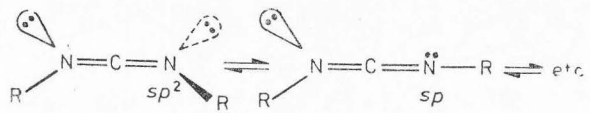
șapte atomi, la acesta din urmă bariera inversiei fiind de același ordin de mărime cu barierele aminelor secundare aciclice[25]:



	18	**19**	**20**
E (kcal/mol)	11—12[26]	8[32]	7[32]

Diferențele de mai sus sînt determinate de posibilitatea adoptării conformației coplanare la atomul de azot. Este interesant de arătat că la aziridine s-a putut demonstra că bariera de energie depinde și de natura substituentului de la atomul de azot. Dacă R=H, alchil, viteza de racemizare este mare, aziridinele chirale și polichirale neputînd fi separate în stereoizomeri. Dimpotrivă, dacă R=Cl sau Br[33,34], aziridinele respective sînt configurativ stabile, bariera de energie calculată și determinată experimental fiind mai mare de 23 kcal/mol. Creșterea aceasta a energiei inversiei configurației aziridinelor se datorează respingerii dintre orbitalii p ocupați cu cîte doi electroni, de la atomul de halogen și atomul central, care în conformația planară devin paraleli. Cu cît vor exista mai multe interacțiuni de acest tip, cu atît bariera care trebuie învinsă în adoptarea conformației planare va fi mai mare. Din această cauză calculele arată[25] că barierele cele mai înalte pentru inversia piramidală sînt întîlnite la anionii de tipul ClO_3^- (49 kcal/mol) și SO_3^{2-}(62 kcal/mol).

Un mecanism similar la racemizare cu cel discutat mai sus trebuie să intervină și la carbodiimidele **21**, prezentînd o chiralitate axială, asemănătoare cu cea întîlnită la alenele 1,3-disubstituite:

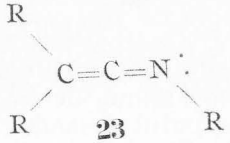


21 **22**

[32] J. B. Lambert și W. L. Oliver, jr., J. Amer. Chem. Soc., *91*, 7774 (1969).
[33] S. J. Brois, J. Amer. Chem. Soc., *90*, 504 (1968).
[34] S. J. Brois, J. Amer. Chem. Soc., *90*, 505 (1968).

Spre deosebire de alene, care sînt configurativ stabile, carbodiimidele, cu puține excepții, nu pot fi scindate în enantiomeri[35]. Racemizarea lor foarte rapidă se poate explica prin deplasarea grupei R astfel ca aceasta să devină coliniară cu axa moleculei (rehibridizarea azotului de la sp^2 la sp, v. și p. 288), intermediarul **22** devenind achiral. Acest proces, întrevăzut de Hückel[36], este confirmat de numeroase date experimentale[35,36a].

Înrudite cu carbodiimidele sînt ceteniminele **23**, care prezintă bariere de inversie mult mai mari decît derivații **21** corespunzători[37].



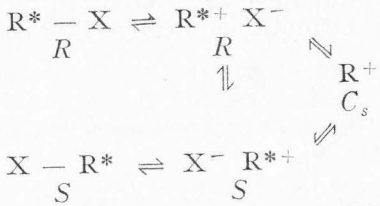
23

Procesele de racemizare discutate în această secțiune sînt procese unimoleculare simple, ușor abordabile prin calcule teoretice[25,26,38]. Acordul dintre teorie și rezultatele experimentale, așa cum s-a arătat, este de cele mai multe ori perfect.

6.2.2. Racemizări prin ruperi de legături covalente

Cele mai multe cazuri de racemizare ale compușilor chirali și polichirali implică procese decurgînd în mai multe etape, din care în cel puțin una se creează un intermediar achiral sau un intermediar putînd suferi o racemizare prin unul din mecanismele discutate în secțiunea precedentă. După natura intermediarului implicat în proces vom distinge trei tipuri de mecanisme de racemizare.

a. Mecanismul cationic implică ionizarea unui substrat cu formarea unei specii cationice achirale (cation solvatat simetric) sau chirale (pereche intimă de ioni), ușor racemizabile:

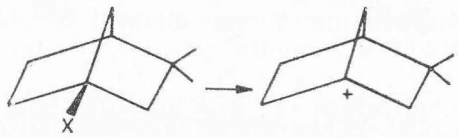


(5)

[35] G. Ostrogovitch și F. Kerek, St. cerc. chim., *16*, 923 (1968).
[36] E. Hückel, Z. Pysik, *1930*, 423; v. și I. G. Murgulescu și Z. Simon, Rev. Roumaine Chim., *11*, 21 (1966).
[36a] F. A. L. Anet și colab., J. Amer. Chem. Soc., *92*, 2557, 5524 (1970).
[37] J. M. Lehn, Fortschr. Chem. Forsch., *15*, 311 (1970).
[38] R. G. Pearson, J. Amer. Chem. Soc., *94*, 8287 (1972).

Exemple de acest tip sînt multiple și intervin frecvent în substituțiile nucleofile unimoleculare (SN1), în reacții de eliminare (E1) etc.[1] Schema (5) arată faptul că racemizarea se va produce numai după echilibrarea tuturor intermediarilor sau produșilor de reacție. Captarea ireversibilă a unuia dintre intermediari înainte de echilibrare va duce numai la produși parțial racemizați.

Există cazuri în care un proces de ionizare nu poate genera specii achirale, sau specii ușor racemizabile conform schemei de mai sus. Unul din asemenea cazuri îl constituie compușii policiclici substituiți la capăt de punte, capătul de punte fiind în același timp un centru de chiralitate:

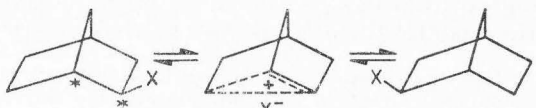


23 (chiral, centru) **24** (chiral, plan)

(6)

În ionul **24**, chiral, inversia configurației este imposibilă datorită rigidității sistemului. După cum se știe, asemenea ioni se generează greu prin ionizări simple, dar pot fi obținuți relativ ușor pe căi mai ocolite, ei nediferind esențial de cationii simpli[39] în reactivitatea lor.

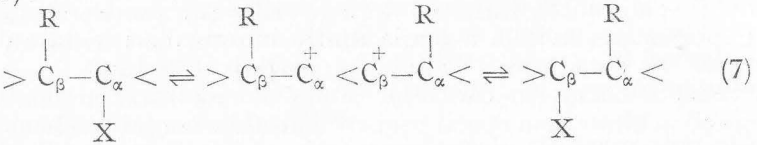
Ionizarea unimoleculară poate duce chiar din prima ei etapă la racemizarea mai multor centre de chiralitate din moleculă. Asemenea reacții sînt reacțiile de ionizare ducînd la ioni de carboniu neclasici, unul din exemplele binecunoscute din literatură fiind erivații de *exo*-2-norbornil[1].



25a (dichiral) **26** (achiral) **25b**

[39] P. Beak, J. R. Trancik, J. Amer. Chem. Soc., *90*, 2714 (1968); E. H. White, H. P. Tiwari, M. J. Todd, ibid., *90*, 4734 (1968).

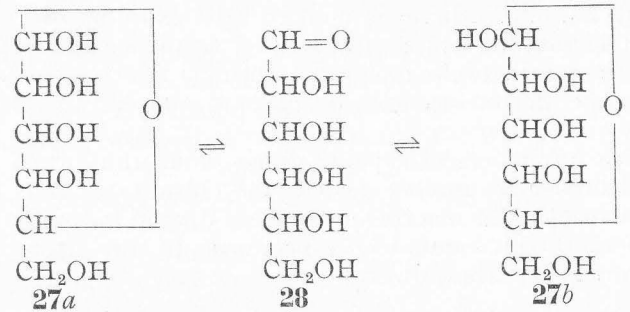
Racemizarea derivaţilor dichirali la cele două centre de chiralitate poate fi însă şi rezultatul echilibrării mai multor specii ionice[19a,40] (7):



(dichiral) (7)

Dacă în compusul polichiral nu există posibilitatea stabilirii unor echilibre de tip (7), sau formarea de intermediari achirali, va avea loc o racemizare parţială* numai la atomul la care a avut loc ionizarea. Racemizarea unui singur element de chiralitate dintr-o moleculă polichirală se numeşte *epimerie*, diastereoizomerii astfel obţinuţi purtînd şi denumirea de *epimeri*.

Racemizarea unui centru sp^3, prin formarea unui intermediar sp^2 plan, nu este limitată numai la procese de ionizare carbocationice. Intermediarul în racemizare poate fi şi un derivat carbonilic, avînd la grupa carbonil o simetrie locală C_s. Exemplul tipic al unui asemenea proces este *mutarotaţia*** hidraţilor de carbon.



27*a* **28** **27***b* (8)

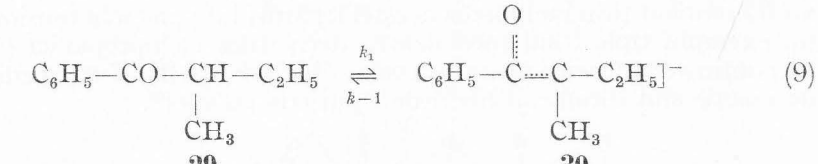
Inversia configuraţiei la C_1 va avea loc în monozaharida aciclică **28**. Reciclizarea poate duce la ambii stereoizomeri*.

* Epimerii sînt diastereoizomeri, aceştia prezentînd în concluzie stabilităţi diferite. Prin echilibrarea unui singur element de chiralitate dintr-un derivat polichiral, procesul va duce la cantităţi inegale din cei doi stereoizomeri, racemizarea fiind astfel numai parţială. Un exemplu tipic este echilibrul (8) de mai sus.

** Mutarotaţia glucozei a fost prima oară observată de Dubrunfaut în 1846, Lowry propunînd în 1899 termenul de mutarotaţie pentru acest proces (citat după E. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, Mc. Graw Hill, 1962, p. 40).

[40] H. C. Brown, K. J. Morgan şi F. J. Chloupek, J. Amer. Chem. Soc., *87*, 2137 (1965); H. C. Brown, Chem. Soc. (London) Special. Publ., *16*, 140 (1962).

b. Mecanismul carbanionic. Racemizarea în mai multe etape poate fi realizată printr-un mecanism de tip SE1, în care intermediarii de reacţie pot fi carbanioni piramidali, uşor invertibili sau carbanioni plani, stabilizaţi prin conjugare. O demonstrare elegantă a acestui tip de mecanism a fost adusă de Hsü, Ingold şi Wilson[41], în cazul cetonei **29**:

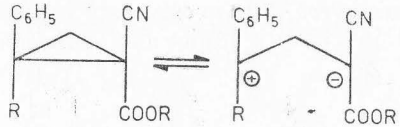


29 **30** (9)

Viteza de racemizare în mediu bazic a cetonei **29** este perfect egală cu vitezele de schimb izotopic şi de bromurare la centrul chiral, în acelaşi mediu, ceea ce demonstrează apariţia unui intermediar comun în reacţiile respective, acesta fiind carbanionul mezomer **30**.

Este ştiut astăzi că mecanismul carbanionic necesită prezenţa unor grupe activante, care să uşureze extragerea protonului (mărind k_1) şi totodată să stabilizeze într-un mod sensibil carbanionul (micşorînd k_{-1})[16]. Mecanismul poate interveni şi în reacţii de epimerizare.

Un caz interesant de epimerizare (echilibrare de diastereoizomeri) şi de racemizare (echilibrare de enantiomeri), care face legătura între mecanismul carbanionic şi carbocationic a fost studiat de Cram şi colab.[21,22]. Derivaţii ciclopropanici **31**, prezentînd în α grupe care să stabilizeze sarcina negativă şi în β grupe care să stabilizeze sarcina pozitivă, se pot epimeriza sau racemiza prin ruperea heterolitică a legăturii $C_\beta - C_\alpha$:



31 **32** (10)

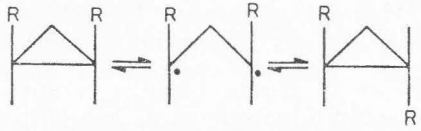
Intermediarul zwitterionic, **32**, este chiral; fiind posibilă rotaţia celor două planuri chirale unul faţă de celălalt (v. p. 271), racemizarea decurge relativ uşor.

[41] S. K. Hsü, C. K. Ingold şi C. L. Wilson, J. Chem. Soc., *1938*, 78.

c. Mecanismul radicalic. Mecanismul radicalic este în esență înrudit cu celelalte mecanisme, putînd fi redat prin reacția generală (11):

$$RR'R''C{-}X \rightleftharpoons RR'R''C\cdot X\cdot \rightleftharpoons X - CRR'R'' \qquad (11)$$

Viteza de racemizare va depinde de ușurința cu care se rupe legătura C—X. Dacă această legătură este o legătură C—C, mecanismul va fi favorizat prin includerea acestei legături într-un ciclu tensionat, un exemplu tipic fiind racemizarea derivaților ciclopropanici (care nu conțin substituenți de natura celor din derivații **31**). Intermediarii de reacție sînt diradicali liberi de tipul trimetilenei[42].

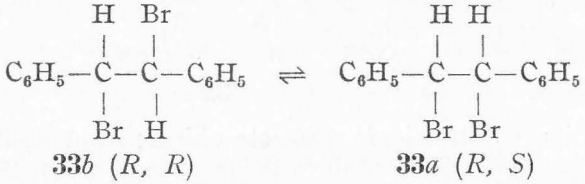


(12)

6.3. Interconversia diastereoizomerilor

Diastereoizomerii polichirali se pot interconverti între ei prin mecanismele discutate în secțiunile precedente. Un singur fapt trebuie menționat. Dacă molecula conține un singur element de chiralitate, diferența de energie liberă între cei doi enantiomeri va fi: $\Delta G^\circ = 0$, cei doi stereoizomeri apărînd în cantități perfect egale în amestecul de echilibru. În cazul diastereoizomerilor, $\Delta G^\circ \neq \neq 0$, procesele discutate în secțiunile precedente vor duce la proporții diferite între stereoizomeri. Mai mult, dacă $\Delta G^\circ > 1{,}5$ kcal/mol (v. tab. 1.5), procesul de echilibrare poate duce practic numai la un izomer, izomerul termodinamic stabil.

Un exemplu îl constituie cele două bromuri ale stilbenului. Izomerul termodinamic stabil este izomerul *mezo*, **33***a*. În condițiile izomerizării derivatului *treo* **33***b*, acesta este convertit practic total în izomer *mezo*, atît în condiții ionice cît și radicalice[43].



(13)

[42] R. Hoffmann, J. Amer. Chem. Soc., *90*, 1475 (1968).

[43] R. E. Buckles și colab., J. Amer. Chem. Soc., *72*, 2496 (1950); *73*, 998 (1951).

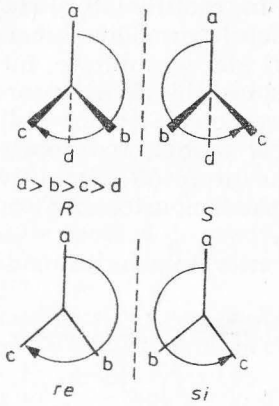
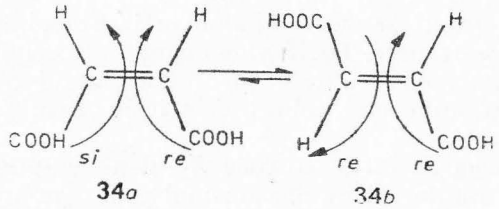


Fig. 6.13. Aplicarea convenției Cahn-Ingold-Prelog la atomi tetraedrici și atomi trigonali.

Fenomene similare apar și la diastereoizomeria *cis-trans* (*Z*—*E*). În linii mari, mecanismele de interconvertire sînt similare cu cele a derivaților polichirali, cu care aceștia se aseamănă (v. p. 241) Într-adevăr, dacă un atom de carbon tetrasubstituit diferit este chiral în spațiul tridimensional, un atom de carbon trigonal (sp^2) va fi chiral într-un spațiu bidimensional. Un asemenea atom de carbon va putea fi desemnat folosind convenția Cahn-Ingold-Prelog (fig. 6.13), în care în loc de simbolurile stereochimice *R* și *S* se recomandă[44] folosirea simbolurilor *re* și *si**.

Astfel, acidul maleic **34***a* se poate izomeriza cantitativ în acid fumaric, **34***b*, acesta din urmă fiind izomerul termodinamic stabil:



(14)

* Introducerea acestor simboluri stereochimice este necesară pentru a putea defini partea planului prin care se produce atacul la atomul trigonal. Astfel, atacul în cazul lui **34***a* (considerat în planul hîrtiei) va fi *si-re* dacă se face prin partea de jos a planului; altminteri va fi *re-si*. Aceste simboluri derivă de la *rectus* și *sinister*, la fel ca și simbolurile *R* și *S*.

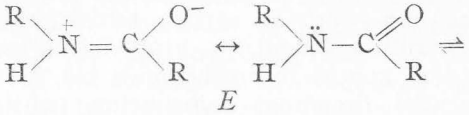
[44] K. R. Hanson, J. Amer. Chem. Soc., *88*, 2731 (1966).

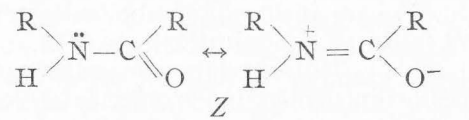
Tipul de izomerizare în reacţiile (13) şi (14) este acelaşi. În ambele reacţii se obţine izomerul termodinamic cel mai stabil. Datorită şi unei diferenţe mari de solubilitate între izomerul stabil (cel mai puţin solubil) şi cel instabil (foarte uşor solubil), în ciuda mediilor diferite de reacţii, procesele (13) şi (14) pot fi practic complet deplasate spre izomerul stabil. În ambele procese se inversează configuraţia unui singur atom (*R*, respectiv *re*, în ecuaţiile de mai sus). Exemplele acestea demonstrează înrudirea dintre cele două procese de conversie.

În cele ce vor urma ne vom referi numai la interconversia *Z—E*.

6.3.1. Mecanisme posibile de interconversie

Mecanismele de interconversie *Z—E*, ale unor compuşi nesaturaţi conţinînd duble legături, au fost recenzate de curînd[45]. În discutarea mecanismelor de interconversie este de multe ori util să facem distincţie între *duble legături efective*, ca de ex. , dubla legătură din etenă, şi *duble legături parţiale*, ca de ex. dubla legătură din derivaţii *Z* şi *E* din ecuaţia de mai jos:





(15)

Asemenea derivaţi se vor interconverti prin simplă rotaţie în jurul legăturii π-parţiale. Bariera de energie este mult mai ridicată decît în interconversi conformerilor (în exemplul dat, de 18—19 kcal/mol[46]), dar mult mai coborîtă decît în cazul interconversie alchenelor simple.

Orice mecanism de interconversie *Z—E* a compuşilor conţinînd duble legături, indiferent de mecanismul prin care are loc procesul, implică ruperea legăturii π dintre cei doi atomi trigonali, o rotaţie cu 180° şi refacerea dublei legături. Din această cauză se consideră

[45] H. O. Kalinovski şi H. Kessler, Topics in Stereochemistry, *7*, 295 (1972).

[46] M. J. S. Dewar şi W. B. Jennings, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 1562 (1973).

că izomerii *Z—E* sînt izomeri conformaţionali şi nu configurativi[45], fapt care subliniază la rîndul său înrudirea dintre toate tipurile de stereoizomeri.

Diferenţa între conformerii simpli şi izomerii *Z—E* constă în bariera energetică care separă cele două geometrii posibile (fig. 6.14). Această barieră poate depăşi 60 kcal/mol în cazul etenei[47] (după unele calcule teoretice este încă mult mai mare[48]) dar poate deveni semnificativ mai mică la etenele substituite. Desigur, bariera energetică depinde foarte mult şi de modul în care este realizată interconversia. Se cunosc trei moduri mai importante de echilibrare a izomerilor *Z—E**.

a. Procese termice necatalitice[45]. Aceste procese decurg din niveluri vibratorii superioare ale stării fundamentale. Energia maximă a sistemului este atinsă în momentul în care unghiul de torsiune dintre cei doi liganzi la dubla legătură este de ±90° (fig. 6.14). Bariera de energie este foarte înaltă la 1,2-dideuteroetenă[47] (65 kcal/mol) dar poate scădea pînă sub 23 kcal/mol (limita la care stereoizomerii puri pot fi izolaţi), depinzînd de natura atomilor trigonali X şi Y, pe de o parte, sau de a substituenţilor a, b, c, d, pe de altă parte (v. fig. 6.14 pentru notaţiile respective).

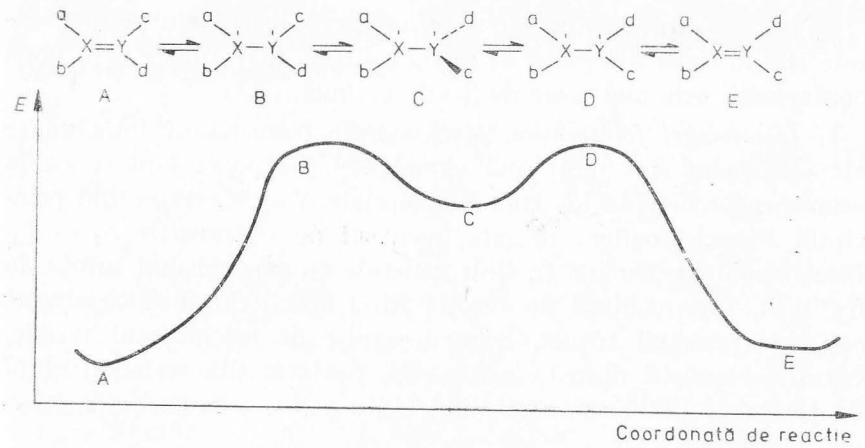


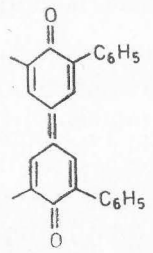
Fig. 6.14. Interconversia *Z—E* a alchenelor.

* Procesul de echilibrare mai poartă denumire de *topomerizare*.

[47] J. E. Douglas, B. S. Rabinovitch, F. S. Looney, J. Chem. Phys. *23*, 315 (1955).

[48] E. B. Moore, Theoret. Chim. Acta, *7*, 144 (1967); v. însă şi M. J. S. Dewar şi E. Haselbach, J. Amer. Chem. Soc., *92*, 590 (1970).

Se pune desigur întrebarea dacă intermediarii (sau stările de tranziţie)corespund unor stări diradicalice singlet sau triplet. Consideraţiile teoretice par să excludă stările triplet[36,49]. Aceste stări sînt excluse şi de valorile normale ale lui log A (din ecuaţia lui Arrhenius) de 11—13, determinate în interconversia *cis* — *trans* chiar şi a acelor substrate, ca de ex. **35**[50], capabile să formeze diradicali stabili.



35

În izomerizările termice nu se formează decît izomerul termodinamic stabil, dacă diferenţa de energie liberă $\Delta G°$ dintre cele două conformaţii este mai mare de 2—3 kcal/mol.

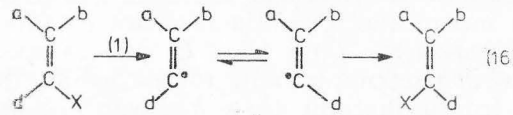
b. Izomerizări fotochimice. Mecanismele izomerizării fotochimice ale alchenelor sînt mult mai complexe[51]. Se poate admite că în asemenea procese au loc tranziţii normale $N \rightarrow V$, respectînd principiul Franck-Condon, urmate eventual de o tranziţie $S_1 \rightarrow T_1$. Mecanismul ar semăna în linii generale cu mecanismul arătat în fig. 6.14, intermediarii de reacţie fiind specii diradicalice singlet sau mai probabil triplet. Spre deosebire de mecanismul termic, datorită repulsiei dintre substituenţi, conformaţiile avînd unghiul de torsiune $\pm 90°$ vor corespunde unor minime în curba de energie potenţială.

[49] I. G. Murgulescu şi Z. Simon, Z. Physik. Chem., *221*, 29 (1962).

[50] A. Rieker şi H. Kessler, Chem. Ber., *102*, 2147 (1969).

[51] S. Patai şi Z. Rappoport, în *The Chemistry of Alkenes*, Ed. S. Patai, Interscience, New York, 1964, p. 565.

Pe lîngă acest mecanism mai sînt de admis şi altele, dintre care cel redat prin ecuaţia (16) pare să joace un rol important în izomerizare:



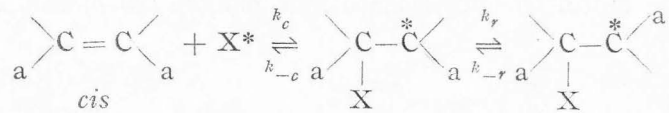
(16)

36*a* **37***a* **37***b* **36***b*

Stabilitatea radicalilor liberi vinilici, pe de o parte, şi uşurinţa ruperii legăturii C—X, pe de altă parte, sînt cei doi factori care vor determina adoptarea acestui mecanism. Bariera de energie în interconversia celor doi radicali vinilici este mică, 4,5 kcal/mol*, pentru o mare varietate de radicali liberi. Rezultă de aici că procesul (16) poate fi competitiv cu oricare alt mecanism, cu condiţia ca etapa (1) din proces să decurgă uşor.

Spre deosebire de procesul termic, procesul fotochimic poate permite conversia izomerului termodinamic stabil în izomerul instabil.

c. Procese catalitice. Distrugerea caracterului de legătură dublă poate fi realizată în procesele catalitice (17), permiţînd astfel interconversia stereoizomerilor între ei.



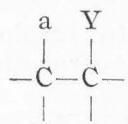
etc. (17)

cis

38

* = +, —, ·.

$k_t \Updownarrow k_{-t}$



treo

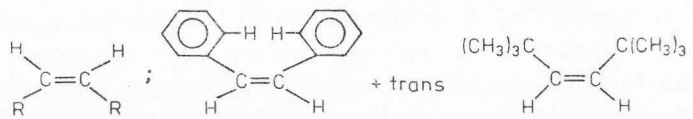
* v. de ex. citat 45 p. 328. Diferenţele în bariera rotaţională a radicalilor vinilici sau ciclopropanici sînt de cca 5 kcal/mol, în timp ce la anionii corespunzător sînt de cca 10 ori mai mari.

Aşa cum se vede din această schemă, procesul catalitic poate fi cationic, anionic sau radicalic. Mai mult, schema arată că intermediarii implicaţi în proces (de ex. **38**) pot fi aceiaşi cu intermediarii implicaţi în echilibrarea derivaţilor dichirali, *treo* şi *eritro* prin cele trei tipuri de mecanisme. Condiţia necesară ca procesul observat să fie o echilibrare *cis* — *trans* (Z — E) este ca speciile **38** să fie suficient de stabile pentru a permite rotaţia înainte de a avea loc o stabilizare a intermediarului ($k_r > k_{-c}$ sau $k_r > k_{-t}$). Evident, procesul în ansamblu trebuie să fie reversibil Din această cauză, catalizatori foarte eficace ai izomerizării *cis* ⇌ *trans* a alchenelor sînt acizii ($X^* = H^+$), ştiut fiind faptul că adiţia acizilor la alchene este reversibilă*. La fel de eficace în izomerizare sînt şi halogenii (Br_2, I_2), existînd numeroase date că adiţia acestora este reversibilă atît în condiţii heterolitice[52,53] cît şi homolitice[54].

6.3.2. *Interconversia Z — E a alchenelor*

Indiferent de mecanismul pe care îl adoptă izomerizarea, mărimea barierii rotaţionale în interconversia Z—E a alchenelor depinde în esenţă de doi factori[45]

a. Factori sterici. Dacă la izomerii *trans* volumul substituenţilor nu joacă un rol atît de important, într-o alchenă oarecare *cis* (**39** *a*), volumul acestora va influenţa apreciabil stabilitatea acestora, indiferent de faptul că substituenţii sînt planari (**39** *b*) sau neplanari (**39** *c*) :



39*a* **39***b* **39***c*

Diferenţa de stabilitate între cei doi stereoizomeri poate atinge valori foarte mari, cum este cazul di-*t*-butiletenei, izomerul *trans*

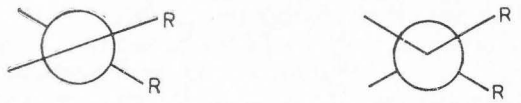
* v. de ex. citat 1 p. 271 şi 467. Reacţia directă (k_c) în schema de mai sus corespunde protonării. Etapele k_t şi k_{-c} corespund unei eliminări $E1$.

[52] J. Hine şi W. H. Brader, jr., J. Amer. Chem. Soc., *77*, 361 (1955).

[53] F. Badea, T. Constantinescu, A. Juvara şi C. D. Nenitzescu, Liebigs Ann. Chem., *706*, 20 (1963).

[54] C. Walling, A. L. Rieger şi D. D. Tanner, J. Amer. Chem. Soc., *85*, 3129 (1963).

fiind cu peste 9 kcal/mol mai stabil decît izomerul *cis*[55]. Se poate admite că datorită volumului substituenţilor, alchenele nu vor fi complet planare, acestea putînd adopta fie o conformaţie twistată (**40**), fie o conformaţie în care legăturile cu liganzii sînt îndoite, (**41**) :

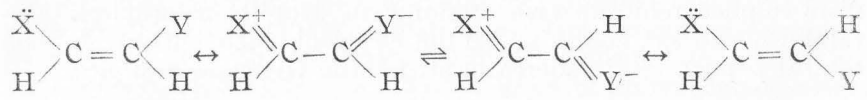


40 **41**

Asemenea geometrii ar trebui să corespundă unor geometrii chirale. Faptul că alchenele sînt optic inactive (v. totuşi p. 172), se explică prin echilibrarea rapidă a conformaţiilor neplanare cu cele planare (achirale).

Factorii sterici stabilizează izomerul *trans* în comparaţie cu izomerul *cis*, scăzînd totodată bariera energetică în interconversia *cis* — *trans*.

b. Factori electronici. Prezenţa unor substituenţi polarizabili, X şi Y, în alchenele **42** poate scădea caracterul de dublă legătură, uşurînd astfel rotaţia :



42*a* **42***b* **43***b* **43***a*

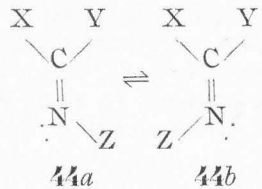
În acelaşi timp, în structurile **42** *b* interacţiunile electronice sînt mult mai puternice decît în structurile **43***b*, ceea ce determină o scădere a diferenţei de energie liberă dintre cei doi stereoizomeri.

Factorii electronici şi factorii sterici au acţiuni antagoniste ; repulsiile sterice vor fi cele mai puternice în conformaţiile planare (sau cvasiplanare), dar tot în aceleaşi tipuri de conformaţii stabilizarea prin conjugare va fi cea mai puternică. În aprecierea uşurinţei cu care poate decurge un proces de interconversie Z — E, ambii factori trebuie consideraţi !

[55] R. B. Turner şi D. E. Nattleton, P. Pavelman, J. Amer. Chem. Soc., *80*, 1430 (1958).

6.3.3. *Interconversia Z — E a unor sisteme heteroatomice*

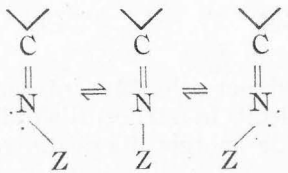
Iminele **44** (Z = H, alchil), izoelectronice cu carbanionii vinilici, pot prezenta izomerie *sin-anti* (v. p. 129):



(18)

44a **44b**

Spre deosebire însă de carbanionii vinilici, care sînt conformaţionali stabili[56], echilibrul (18) se produce atît de rapid încît cei doi izomeri **44a** şi **44b** nu au putut fi izolaţi[35,57]. Aceasta contrastează cu izomerizarea *sin-anti* a oximelor (**44**, Z=OH), a căror stabilitate conformaţională este cunoscută de multă vreme[58]. Interconversia *sin-anti* a iminelor (în absenţa catalizatorilor) poate fi explicată prin două tipuri de mecanisme. În primul dintre aceştia are loc o inversie a atomului de azot (v. secţiunea 6.2.1), în care grupa Z devine coliniară cu axa C—N. Un asemenea mecanism admis de mai multă vreme[36] a fost denumit *mecanism de deplasare laterală*[59] (*lateral shift mechanism*) şi este unul din mecanismele admise şi în racemizarea carbodiimidelor (v. p. 276). Acest mecanism implică rehibridizarea atomului de azot (transformarea orbitalului hibrid sp^2, conţinînd cei doi electroni neparticipanţi, într-un orbital p pur), cu decăderea la structurile trigonale posibile:



(19)

Ca şi în alte cazuri de inversie a atomului de azot, bariera energetică în inversia cetiminelor a fost apreciată la 10,2 kcal/mol[57].

[56] E. A. Braude şi colab., J. Chem. Soc., *1950*, 2000, 2007, 2012; *1951*, 2078, 2085.

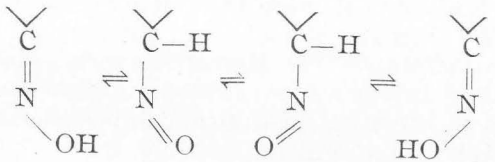
[57] F. Kerek, Teză de doctorat, Cluj, 1972.

[58] J. Meisenheimer şi W. Theilacker, în *Stereochemie*, Ed. K. Freudenberg, F. Deuticke, Leipzig 1933, p. 964.

[59] D. Y. Curtin şi J. W. Hauser, J. Amer. Chem. Soc., *83*, 3474 (1961).

Cel de al doilea mecanism posibil este *mişcarea torsională* sau *mecanismul rotaţional*. Acest mecanism implică o rotaţie a grupei Z, fără schimbarea unghiului de legătura CNZ (deci fără rehibridizarea atomului de azot), în sensul în care are loc izomerizarea la alchene. Acest mecanism necesită energii de activare mai mari decît mecanismul de deplasare laterală. Depinzînd însă de natura substituenţilor, diferenţele de energii de activare dintre cele două mecanisme se pot micşora, astfel că pentru unele cazuri ambele mecanisme pot interveni concomitent[45,60].

La oxime (**44**, Z=OH), bariera de energie fiind mult mai mare, mecanismul catalitic poate juca rolul primordial. Transformarea oximei în nitrozoderivat este probabil implicată în transformare:



(20)

În caz că tautomerizarea nu este posibilă, ca în cazul O-alchiloximelor, barierele de energie în interconversie rămîn încă foarte mari ($E > 23$ kcal/mol). Mecanismul operant trebuie să fie în acest caz mecanismul de deplasare laterală. Se constată* că pentru derivaţii **44**, putînd reacţiona numai după acest mecanism, energiile de activare scad în următoarea ordine, depinzînd de natura lui Z: $F > OCH_3 > NR_2 > R$, similar ca în cazul derivaţilor de aziridină (v. p. 243). Acest rezultat constituie un important argument în admiterea mecanismului de inversie. Un alt tip de dovadă este adusă de stabilirea unei corelări Hammett în izomerizarea N-arilaminelor, similară cu corelarea de acelaşi tip în inversia N-arilaziridinelor[61].

O-alchil oximele pot fi izomerizate şi printr-un proces fotochimic[62].

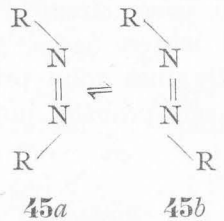
[60] M. Raban şi colab., Chem. Commun., *1970*, 1415; J. Amer. Chem. Soc., *93*, 685 (1971); v. şi citat 45 p. 333.

* v. citat 45 p. 353 şi 362.

[61] J. D. Andose, J. M. Lehn, K. Mislow şi J. Wagner, J. Amer. Chem. Soc., *92*, 4050 (1970).

[62] A. Padwa şi F. Albrecht, J. Amer. Chem. Soc., *94*, 1000 (1972).

În ceea ce privește interconvertirea azoderivaților **45**, aceasta se poate face termic sau fotochimic. Normal, azoderivații există în starea fundamentală în conformația *E* (*anti*), această conformație fiind termodinamic stabilă. Acest izomer se poate converti în izomerul termodinamic instabil pe cale fotochimică. Barierele de energie în izomerizarea termică sînt mai înalte pentru azoderivații alifatici (**45**, R=CH_3) decît pentru cei aromatici (**45**, R=Ar).



(21)

45*a* **45***b*

Se pare că și în acest caz mecanismul inversiei este mecanismul cel mai probabil pentru procesul termic.

6.4. Obținerea stereoizomerilor

În secțiunea de față, ținînd seama de principiile care au fost discutate în secțiunile precedente ale acestui capitol, se vor prezenta metodele de obținere ale *stereoizomerilor stabili*, adică a acelor izomeri care în condițiile obținerii lor prezintă bariere în interconvertire mai mari de 23 kcal/mol. Aceste metode ar trebui în principiu să depindă de tipul de stereoizomer care interesează (enantiomer, diastereoizomer polichiral sau *Z*—*E*, conformer). S-a arătat însă că între aceste categorii de stereoizomeri nu există delimitări strînse, unii dintre izomerii optici putînd fi în același timp și izomeri conformaționali (v. p. 192), tot așa cum unii izomeri *Z*—*E* pot fi compuși polichirali (v. p. 241) sau conformaționali (v. p. 282). Din această cauză vom distinge numai două tipuri de metode în obținerea de stereoizomeri, fiecărui tip putînd să-i corespundă mai multe variante.

Primul tip de metode cuprinde procedeele destinate obținerii compușilor optic activi, indiferent de tipul de stereoizomerie implicat (enantiomerie, diastereoizomerie sau izomerie conformațională). Putem distinge astfel următoarele procedee:

1. *Metode de scindare:* a. Scindarea spontană la recristalizare
   b. Scindarea prin formare de diastereoizomeri,
   c. Scindarea biochimică,
   d. Scindarea cinetică,
   e. Scindarea cromatografică.
2. *Sinteze stereospecifice din precursori chirali.*
3. *Sinteză asimetrică.*

Dintre aceste metode, metodele de scindare prezintă importanță deosebită, aceste metode putînd fi aplicate și la scară industrială în obținerea medicamentelor de sinteză precum și a altor produși biologic activi[63]. Trebuie amintit că aceste metode au fost primele metode aplicate în cercetare, metodele la — lc fiind toate descoperite de Pasteur cu mai mult de 100 de ani în urmă[64].

Cel de al doilea grup de metode, sinteze stereospecifice pornind de la precursori chirali, face uz de stereospecificitatea anumitor tipuri de reacții (de ex. SN2). Același principiu, la care se adaugă și factori sterici, stă și la baza metodelor de sinteză asimetrică. Sinteza asimetrică este înrudită, pe de altă parte, și cu unele metode de scindare, scindarea cinetică și biochimică. Ținînd seama că unele metode de scindare au fost deja discutate în cap. 4, în secțiunile care vor urma se vor discuta numai scindarea prin formare de diastereoizomeri și sinteza asimetrică.

Cel de al doilea tip de metode de obținere a stereoizomerilor au aplicabilitate în domeniul obținerii diastereoizomerilor. Acestui tip de metode i se va rezerva o secțiune aparte.

6.4.1. Metode de scindare

Dintre metodele de scindare, scindarea prin formarea de diastereoizomeri este cea mai des aplicată, indiferent de tipul de chiralitate moleculară sau de atomul la care este localizat centrul de chiralitate (C, S, Si, N, P, As etc.). Acestei metode i s-au dedicat mai multe referate de ansamblu[63,65].

Principiul acestei metode, enunțat în parte în cap. 4 (v. p. 177) constă în transformarea unui amestec racemic (+)-A (—)-A,

[63] A. P. Terentiev și V. P. Potapov, Uspehii Khimii, *26*, 1152 (1957).
[64] L. Pasteur, *Recherches sur la dissymmetrie moleculaire des produits organiques naturels*, Paris, 1861.
[65] S. H. Wilen, Topics in Stereochemistry, *6*, 107 (1971).

într-un amestec de doi diastereoizomeri, cu ajutorul unui compus optic activ natural sau de sinteză, (+)-B sau (−)-B:

$$(+)\text{-A}(-)\text{-A} + 2(+)\text{-B} \rightarrow (+)\text{-A}(+)\text{-B} + (-)\text{-A}(+)\text{-B} \quad (22a)$$
$$\textbf{46}a \qquad\qquad \textbf{46}a \qquad\qquad \textbf{47}b$$

$$(+)\text{-A}(-)\text{-A} + 2(-)\text{-B} \rightarrow (+)\text{-A}(-)\text{-B} + (-)\text{-A}(-)\text{-B} \quad (22b)$$
$$\textbf{46}b \qquad\qquad \textbf{47}c \qquad\qquad \textbf{47}d$$

Din reacțiile între reactantul B și substratul A pot rezulta în total 4 diastereoizomeri ($4 = 2^2$), fiecare partener de reacție contribuind cu un element de chiralitate în formarea produsului de cuplare. Numărul izomerilor este redus la jumătate prin folosirea unui reactant optic pur. Se observă că produșii de reacție în cazul folosirii enantiomerului **46***a* sînt antipozii optici ai produșilor de reacție în cazul în care folosește enantiomerul **46***b*. Cum în oricare din procesele (22) rezultă numai diastereoizomeri, aceștia vor putea fi separați prin metodele curente (recristalizare, fracționare, cromatografiere).

Separarea cea mai avantajoasă este prin recristalizare. În acest caz se va recupera diastereoizomerul cel mai greu solubil. Admițînd că acest diastereoizomer este acela în care elementele de chiralitate sînt de același tip, în reacția (22a) se va recupera **47***a* iar în reacția (22b) izomerul **47***d*. Pentru a obține ambii diastereoizomeri de aceeași puritate, este necesar de a avea ambele forme enantiomere ale reactantului. Dacă aceasta este posibil uneori pentru reactanții de scindare de sinteză, o asemenea condiție nu poate fi îndeplinită pentru reactanții naturali*.

Etapa următoare în scindare este recuperarea reactantului de scindare și obținerea enantiomerului dorit:

$$(+)\text{-A}(+)\text{-B} \rightarrow (+)\text{-A} + (+)\text{-B} \quad (23a)$$

sau:

$$(-)\text{-A}(-)\text{-B} \rightarrow (-)\text{-A} + (-)\text{-B} \quad (23b)$$

În alegerea reactantului de scindare B este recomandabil să ținem seama de următoarele:

a. Reactantul B trebuie să reacționeze cu racemicul A conform ecuațiilor (22) cît mai cantitativ, în condiții cît mai blînde.

* Principiul acesta este cunoscut sub denumirea de *principiu Markwald*. După cum au arătat Woodword și colab.[66], se poate aplica un cvasi-principiu Markwald pentru produși naturali. În acest scop se folosesc produși naturali cvasi-enantiomerici, de ex. cinconina și cinconidina.

[66] R. B. Woodword și colab., Tetrahedron, *19*, 247 (1963).

b. Diastereoizomerii formați în procesele (22) să difere cît mai mult în proprietățile lor pentru a putea fi ușor separați.

c. Se impune ca reactantul B să nu provoace și alte tipuri de reacții prin care A să fie distrus.

d. Procesele de descompunere ale diastereoizomerului izolat (23) trebuie să fie cantitative și să decurgă în condiții care să nu favorizeze pierderea purității optice a substratului scindat, sau a reactantului folosit.

e. Dat fiind că reactanții de scindare sînt în general reactanți scumpi, recuperarea acestora din proces trebuie să fie cît mai cantitativ posibilă.

În general, puținii reactanți de scindare îndeplinesc toate aceste condiții. De multe ori sîntem obligați să ținem în special seama de ultima condiție, chiar dacă în cursul purificării diastereoizomerului se impun un număr mare de recristalizări (uneori chiar mai multe de 20) sau chiar schimbarea reactantului de scindare[67]. Controlul mersului scindării se face prin măsurarea rotației specifice a diastereoizomerului izolat, iar puritatea optică a enantiomerului obținut se controlează prin metodele discutate în cap. 4. De multe ori dacă racemicul (+)-A(−)-A se topește mai jos decît enantiomerii puri (v. p. 187), se poate face o scindare parțială conform ecuațiilor (22)—(23), obținîndu-se un material îmbogățit în unul din enantiomeri. Recristalizarea acestuia din solvenți potriviți poate duce la enantiomerul pur[68].

Reactantul de scindare folosit precum și tipurile de reacție care pot sta la baza proceselor de scindare prin formare de diastereoizomeri depind desigur de structura chimică a lui A.

Scindarea acizilor și bazelor racemice. Cel mai adesea racemicul poate fi un acid sau o bază, sau un alt compus organic ce poate fi transformat reversibil într-un derivat conținînd grupări funcționale acide sau bazice în moleculă. Pentru aceste cazuri, reacția (22) preferată este o neutralizare cu o bază sau un acid optic activ natural sau de sinteză. Drept baze optic active pot fi utilizate baze naturale, cum ar fi brucina, chinina, chinidina, cinconina, cinconidina etc., iar drept reactanți de sinteză, α-metilbenzilamina (v. p. 182) și-a găsit numeroase aplicații, cu atît mai mult cu cît este accesibilă în ambele forme enantiomerice. În scindarea bazelor racemice (amine, etc.) se pot folosi produși naturali, ca de ex. ac. tartric sau malic, precum și produși de sinteză, ca de ex. ac. camfor-sulfonici.

[67] S. Winstein și D. Trifan, J. Amer. Chem. Soc., *74*, 1147, 1154 (1952).

[68] J. H. Brewster și R. T. Prudence, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 1217 (1973).

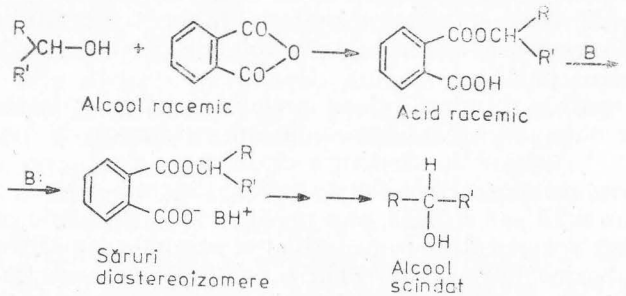
Reacţia de neutralizare putînd fi efectuată în condiţii cît mai blînde, la fel ca şi reacţia de descompunere a sării diastereoizomere, procesul acesta este aplicat ori de cîte ori este posibil. În multe cazuri, dacă într-o sinteză a unui anumit enantiomer, în una din etapele acestei sinteze apare un acid sau o bază racemică, scindarea poate fi efectuată în această etapă, cu condiţia ca în etapele ulterioare racemizarea elementului de chiralitate introdus să nu fie posibilă*.

Metoda poate fi aplicată şi în scindarea acelor derivaţi în care centrul de chiralitate se găseşte la un heteroatom. Ca exemplu, fie menţionate sărurile de sulfoniu racemice de tip **48**, avînd un atom de sulf chiral. Aceste săruri se pot transforma în săruri ale unor acizi organici optic activi (de ex. săruri ale acidului malic natural[71]), care pot fi apoi scindate pe calea obişnuită:

$$RR'R''S^{+}\ X^{-}$$

48

Alcoolii pot fi scindaţi prin transformare în monoesteri ai unor acizi dicarboxilici, anhidrida ftalică fiind cel mai des folosită în acest scop[72]:



Monoesterul format, fiind în acelaşi timp acid, poate fi apoi scindat cu ajutorul bazelor optic active.

Derivaţii carbonilici pot fi transformaţi în derivaţi funcţionali care să conţină fie grupă acidă fie grupă bazică în moleculă, care

* Exemple de acest gen sînt citate în referatele de ansamblu menţionate. Pentru exemple mai noi v. de ex. citatele 21—22, 68, 69, 70.

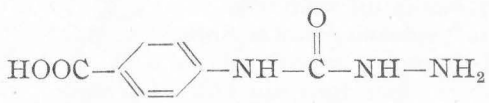
[69] R. K. Hill şi D. A. Cullison, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 1229 (1973).

[70] H. E. Smith, L. J. Schaad, R. B. Banks, C. J. Wiant şi C. F. Jordan, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 811 (1973).

[71] B. M. Trost şi R. F. Hammen, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 962 (1973).

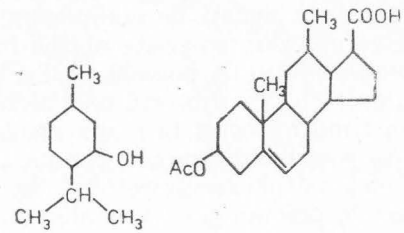
[72] A. W. Ingersoll, Organic Reactions, vol. 2, Wiley, 1944; Cap. 9.

să permită apoi aplicarea metodei de scindare prin formare de săruri diastereoizomere. Un asemenea reactant al grupei carbonil poate fi semicarbazida **49**, semicarbazona rezultată putînd apoi fi scindată prin baze optic active[73].



49

Scindări prin formări de esteri sau eteri. În locul metodei discutate mai sus, acizii pot fi uneori scindaţi prin formare de esteri diastereoizomerici, prin esterificare cu alcooli optic activi. Se poate folosi în acest scop (—)-mentolul, **50**. Formarea de esteri diastereoizomerici este însă mult mai puţin folosită în scindarea acizilor racemici, aplicaţiile sale mai largi fiind în scindarea alcoolilor racemici. În acest scop se folosesc cloruri acide ale unor acizi optic activi, cum ar fi acidul **51**[74], care cu alcoolii pot forma esteri cristalini, uşor recristalizabili.



50 **51**

Alcoolaţii derivînd de la alcooli optic activi, cum ar fi (—)-mentolul, pot servi şi la formarea de eteri diastereoizomerici. Acest procedeu este mai puţin aplicat în scindarea derivaţilor avînd un atom de carbon chiral; principala aplicaţie a acestui procedeu este întîlnită în scindarea derivaţilor conţinînd heteroatomi, ca de ex. derivaţii siliciului[75].

$$RR'R''SiCl + NaOMent \rightarrow (+)\text{-}RR'R''Si(-)\text{-}OMent \rightarrow$$

$$\rightarrow (+)\text{-}RR'R''SiH \rightarrow (+)\text{-}RR'R''SiCl;\ Ment = \text{rest de } (-)\text{-Mentol}$$

[73] J. K. Shillington, G. S. Dennig, jr., W. B. Greenough, III, T. Hill, jr., şi O. B. Ramsay, J. Amer. Chem. Soc., *80*, 6551 (1967).

[74] C. Djerassi şi J. Staunton, J. Amer. Chem. Soc., *83*, 736 (1961).

[75] D. N. Roak şi L. H. Sommer, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 969 (1973).

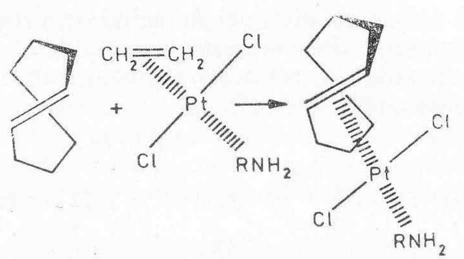


Fig. 6.15. Scindarea *trans*-ciclooctenei.

Scindarea derivatului inițial de siliciu necesita mai multe operații, una dintre acestea (ultima) bazîndu-se pe stereospecificitatea reacției de clorurare a silanilor[75]. Derivați cu caracter eteric ai compușilor, conținînd heteroatomi drept centru de chiralitate, au fost folosiți și în alte cazuri[76].

Scindări prin formare de complecși metalici. O metodă interesantă de scindare, aplicînd principiul formării de diastereoizomeri, este metoda de complexare a compușilor conținînd legături multiple (alchene chirale, alene) cu agenți de complexare optic activi. Un asemenea agent de complexare se poate obține în două etape, pornind de la tetracloroplatinatul de potasiu, K_2PtCl_4. În prima etapă se dislocuie un anion de clor cu ajutorul unei alchene, de ex. etenă, cel de al doilea clor fiind dislocuit în etapa următoare cu o amină optic activă, de ex. metilbenzilamina. Complexul a fost utilizat în scindarea *trans*- ciclooctenei racemice[77] (v. fig. 6.15), sau a altor cicloalchene chirale[78,79], precum și a unor alene racemice[80].

6.4.2. *Sinteză asimetrică*

Vom numi *sinteză asimetrică* acel proces chimic, decurgînd într-una sau mai multe etape distincte, în care pornindu-se de la un substrat achiral (optic inactiv), se creează un element de chiralitate în mole-

[76] K. Mislow și colab., J. Amer. Chem. Soc., *89*, 4784, 4786 (1967); *90*, 4842 (1968).
[77] A. C. Cope, C. R. Gannelin, H. W. Johnson, T. V. van Auken și H. S. S. Winkler, J. Amer. Chem. Soc., *85*, 3276 (1963).
[78] A. C. Cope, K. Banholzer, H. Keller, B. A. Pawson, J. J. Whang și H. J. S. Winkler, J. Amer. Chem. Soc., *87*, 3644 (1965).
[79] A. C. Cope și M. W. Fordice, J. Amer. Chem. Soc., *89*, 6187 (1967).
[80] A. C. Cope, W. R. Moore, R. D. Boch și H. J. S. Winkler, J. Amer. Chem. Soc., *92*, 1243 (1970).

culă, produsul izolat final prezentînd activitate optică. Depinzînd de puritatea optică a produsului obținut, sinteza asimetrică poate fi *parțială* sau *totală*.

Mersul stereochimic normal al unui proces chimic pornind de la substraturi achirale și în care se introduce un element de chiralitate în moleculă este acela al unei *sinteze simetrice,* adică obținerea în proporții perfect identice a celor doi enantiomeri, formarea racemicului respectiv. Aceasta rezultă din faptul că cei doi enantiomeri au energii de formare identice. Altfel spus, în cazul unui substrat achiral vor exista întotdeauna două poziții diferite de atac ale reactantului care sînt echivalente. Atacul putîndu-se produce cu egală probabilitate din ambele poziții, produsul de reacție va fi un racemic. Acest fapt este arătat schematic în Schema 1, pentru mai multe tipuri de reacții.

SCHEMA I

A. *Substituție heterolitică.*

$$\underset{(C_s)}{RR'C\begin{smallmatrix} X \\ X \end{smallmatrix}} + Y^- \rightarrow RR'C\begin{smallmatrix} X \\ Y \end{smallmatrix} + RR'C\begin{smallmatrix} Y \\ X \end{smallmatrix}$$

B. *Substituție homolitică.*

$$\underset{(C_s)}{RR'C\begin{smallmatrix} H \\ H \end{smallmatrix}} + X_2 \rightarrow RR'C\begin{smallmatrix} H \\ X \end{smallmatrix} + RR'C\begin{smallmatrix} X \\ H \end{smallmatrix}$$

C. *Adiție nucleofilă.*

$$RR'C{=}O + YH \rightarrow RR'C\begin{smallmatrix} OH \\ Y \end{smallmatrix} + RR'C\begin{smallmatrix} Y \\ OH \end{smallmatrix}$$

D. *Adiții electrofile.*

a. cu creearea unui singur centru de chiralitate:

$$RCH = CHR + HX \rightarrow RCH_2{-}CHXR + RCHX{-}CH_2R$$

b. cu crearea a două centre de chiralitate:

$$RR'C = CRR' + X_2 \rightarrow R{-}\underset{X}{\overset{R'}{C}}{-}\underset{X}{\overset{R'}{C}}{-}R + R{-}\underset{R'}{\overset{X}{C}}{-}\underset{R'}{\overset{X}{C}}{-}R$$

În exemplele din schema de mai sus, oricare ar fi tipul reacției, centrul de reacție prezintă un plan de simetrie. Atacul reactantului se va putea produce din cele două părți ale acestuia, cu egală probabilitate, produsul de reacție fiind un racemic, indiferent că în proces se creează un singur element de chiralitate sau mai multe. Pentru ca reacțiile simetrice menționate mai sus să devină asimetrice, se impun două condiții, și anume:

1. Chiralitatea mediului. După cum s-a arătat în cap. 4., proprietățile celor doi enantiomeri sînt identice, cu excepția celor măsurate în condiții chirale. Ar urma de aici că în efectuarea unor reacții în medii chirale (chimice sau fizice) să se modifice și energiile de formare a celor doi enantiomeri, prin aceasta unul dintre ei putînd predomina în produșii de reacție. Mediul chiral de reacție poate fi asigurat în mai multe moduri:

a. Inducție asimetrică. Dacă în reacțiile din schema 1, planul de simetrie este transformat într-un plan de chiralitate, atunci sinteza simetrică:

$$\underset{\text{achiral}}{S} + \underset{\text{achiral}}{X} \rightarrow \underset{\text{racemic}}{(R)\text{-P} + (S)\text{-P}} \qquad (24)$$

poate deveni o sinteză asimetrică. Transformarea planului de simetrie în plan de chiralitate se realizează de obicei printr-o modificare chimică a substratului S cu ajutorul unui reactant chiral C într-un substrat chiral S', astfel ca centrele de reacție din S și S' să fie din punct de vedere electronic practic aceleași:

$$\underset{\text{achiral}}{S} + \underset{\text{chiral}}{C} \rightarrow \underset{\text{chiral}}{(R)\text{-S'}} \text{ (sau } (S)\text{-S')}. \qquad (25)$$

În reacția noului substrat cu reactantul X din ecuația (24) va rezulta un amestec de produși P', care spre deosebire de produșii de reacție din (24) vor fi un amestec de diastereoizomeri; energiile de formare a acestora nefiind identice între ele, unul va predomina:

$$(R)\text{-S'} + X \rightarrow (R, R)\text{-P'} + (R, S)\text{-P'} \qquad (26)$$

Formarea preferențiată a unuia dintre diastereoizomeri se explică prin aceea că cele două direcții de atac ale reactantului la centrul de reacție nu mai sînt echivalente. Substituenții voluminoși de la centrul de chiralitate introdus în moleculă vor obliga reactantul să producă atacul din partea cea mai puțin ecranată a planului de chiralitate, o ilustrare a acestui atac asimetric fiind redată în fig. 6.2.

Acest proces a fost denumit *inducție asimetrică*[4, 81, 82] și este întîlnit în multe tipuri de reacții*.

În ultima etapă a acestei metode, produșii de reacție P' rezultați în ecuația (26) sînt supuși unei transformări chimice prin care se îndepărtează elementul de chiralitate C introdus în (25):

$$(R, R)\text{-P'} + (R, S)\text{-}P' \xrightarrow{-C} (R)\text{-P} + (S)\text{-P} \qquad (27)$$

Aparent, procesul global (25) — (27) este echivalent procesului într-o singură etapă (24). Cu toate acestea în (24) va rezulta un material optic inactiv (racemic), în timp ce în ultima etapă a procesului în mai multe trepte va rezulta un produs care va prezenta activitate optică, unul din enantiomeri predominînd în amestecul de reacție. Reacțiile (25) — (27) ilustrează astfel unul din procedeele folosite în sinteza asimetrică, stereospecificitatea acestui procedeu depinzînd în esență numai de eficacitatea lui C introdus în (25) de a ecrana una din direcțiile de atac ale reactantului.

Cele mai multe exemple ale acestui procedeu se referă la reacțiile de adiție la grupa carbonil, unul din primii cercetători al acestor reacții fiind McKenzie[83]. Procesul schematic (28) rezumă calea adoptată în aceste studii:

$$\underset{\text{achiral}}{RCOCOOH} + \underset{\text{chiral}}{R^*OH} \rightarrow \underset{\text{ester chiral}}{RCOCOOR^*} \rightarrow$$

$$\rightarrow \underset{\mathbf{52}a}{R{-}\overset{\overset{OH}{|}}{\underset{\underset{Y}{|}}{C}}{-}COOR^*} + \underset{\mathbf{52}b}{R{-}\overset{\overset{Y}{|}}{\underset{\underset{OH}{|}}{C}}{-}COOR^*}$$

$$\mathbf{52}\ (a + b) \rightarrow \underset{\mathbf{53}a}{R{-}\overset{\overset{OH}{|}}{\underset{\underset{Y}{|}}{C}}{-}COOH} + \underset{\mathbf{53}b}{R{-}\overset{\overset{Y}{|}}{\underset{\underset{OH}{|}}{C}}{-}COOH}$$

[81] P. D. Ritchie, *Assymmetric Synthesis and Asymmetric Induction*, Oxford University Press, London, 1933.

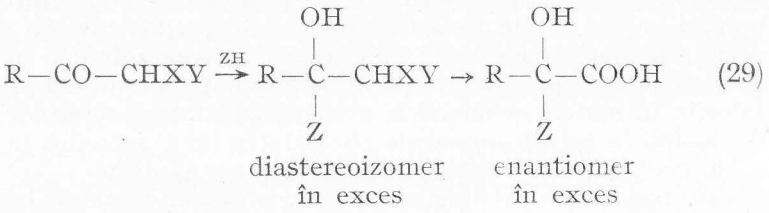
[82] D. J. Cram și F. A. Abd-Elhafez, J. Amer. Chem. Soc., *74*, 5828 (1952); V. Prelog, Bull. Soc. Chim. France, *1956*, 987; L. Salem, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 94 (1973); J. D. Morrison și H. S. Mosher, *Assymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New York, 1971.

* v. de ex. citat 1 pp. 541—545.

[83] A. Mc. Kenzie, J. Chem. Soc., *85*, 1249 (1904).

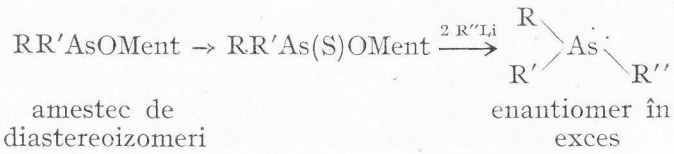
Funcție de natura alcoolului folosit în esterificare, selectivitatea sintezelor asimetrice (28) poate fi foarte scăzută (cca 5% unul din enantiomeri în exces) sau foarte ridicată[82] (exces din unul din enantiomeri peste 80%).

Un procedeu de inducție asimetrică diferit de metoda discutată constă în a porni de la un produs chiral, de a introduce un nou element de chiralitate în moleculă și final de a distruge vechiul centru de chiralitate din moleculă. Un asemenea procedeu, descris relativ recent[84] poate fi reprezentat schematic prin procesul (29):



(29)

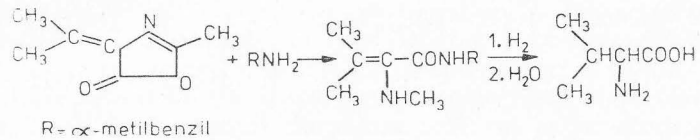
Metoda inducției asimetrice poate fi aplicată și în sinteze asimetrice ale derivaților avînd elementul de chiralitate localizat la un heteroatom:



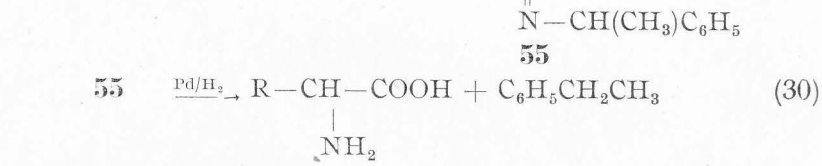
Ment = rest de (—)-mentol.

În exemplul de mai sus[85] o iodarsină racemică a fost tratată cu alcoolatul (—)-mentolului obținîndu-se un amestec de diastereoizomeri. Îndepărtarea vechiului element de chiralitate din moleculă în modul redat mai sus a dus la o arsină optic activă.

O aplicație interesantă a inducției asimetrice este în obținerea aminoacizilor optic activi. Într-unul din exemplele studiate[86], 4-izopropiliden-2-metil-5-oxazolona a fost transformată prin aminoliză cu (—)- sau (+)-α-metilbenzilamină în iminoamida **54**. Reducerea catalitică a acesteia, urmată de hidroliză, a dus la *D*-, respectiv *L*-valină de puritate optică variind între 18 — 39%:



Într-o variantă diferită, care folosește drept reactant chiral tot α-metilbenzilamina, un cetoacid (achiral) este redus catalitic în prezență de benzilamină. Substratul S' chiral, format conform ecuației generale (25), este imina **55**[87].



(30)

Stereospecificitățile în procesul (30) sînt foarte înalte, ajungîndu-se în unele cazuri la cca 90% enantiomer în exces.

În aceste ultime exemple inducția asimetrică s-a exercitat asupra planului de chiralitate dintr-o legătură C=C sau C=N.

b. Reactant chiral. În inducția asimetrică, elementul de chiralitate care guvernează mersul sintezei asimetrice se găsește în substrat. Acest element de chiralitate se poate găsi însă în reactant, și, evident, procesul nu va fi esențial diferit de cazurile discutate mai sus. Folosirea unui reactant chiral se poate face însă deopotrivă atît în scopurile realizării unei sinteze asimetrice cît și în scopul efectuării unei așa-numite *scindări cinetice*. În primul caz folosirea reactantului chiral în sinteză asimetrică, procesul global poate fi redat prin ecuațiile (25)—(27), cu excepția că elementul chiral C se introduce în reactantul X și nu în substratul S. Această

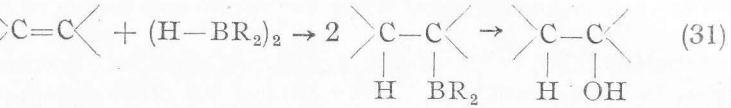
[84] H. Cachier-Rivault și J.-P. Vigneron, Bull. Soc. Chim. France, *1973*, 2077.

[85] J. Stackhhouse, R J. Cook și K. Mislow, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 953 (1973).

[86] J. C. Sheehan și R. E. Chandler, J. Amer. Chem. Soc., *83*, 4795 (1961).

[87] R. G. Hiskey și R. C. Northrop, J. Amer. Chem. Soc., *83*, 4798 (1961).

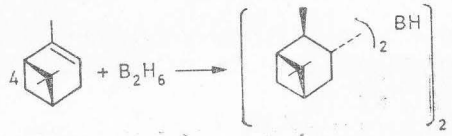
diferență rezultă clar din exemplul preparării alcoolilor prin metoda hidroborării[88, 89]:



(31)

56 **57**

Dacă în procesul (31) reactantul **56** este achiral (de ex. B_2H_6) alcoolul rezultat **57** va fi racemic, sinteza va fi simetrică. Folosind același procedeu în care se înlocuiește reactantul achiral cu un reactant chiral care să conțină însă același element reactiv în moleculă (legătura B—H), în amestecul de enantiomeri rezultați final (**57**) unul va predomina, sinteza va fi asimetrică. Un reactant-chiral de acest tip, introdus de Brown[90], este tetra-3-pinanildiboranul*, obținut din α-pinenul natural și diboran:



(32)

58 **59**

Tratarea *cis*-2-butenei cu diboranul **59** a dus la 2-butanolul optic activ de puritate optică 87,9%[91].

Procesul (31) poate servi și drept metodă de scindare cinetică în caz că alchena inițială este o alchenă racemică. În acest caz reactantul **59** se folosește într-o proporție mai mică decît cea stoechiometrică necesară (pentru ca acesta să nu consume și din enantiomerul mai puțin reactiv) dar totuși ceva mai mult decît jumătate din cantitatea necesară (pentru a asigura consumul cantitativ al enantiomerului reactiv). Se izolează astfel numai enantiomerul nereactiv. Procedeul poate fi aplicat pentru izolarea ambilor enantiomeri, dacă reactantul chiral este accesibil în ambele forme optic

* Inițial, reactantul **59** a fost denumit tetraizopinocamfenildiboran, denumire care nu este recomandată de nomenclatura actuală.

[88] H. C. Brown, Hydroboration, W. A. Benjamin Inc., New York, 1962.

[89] I. I. Schiketanz, St. cerc. chim., *17*, 833 (1969).

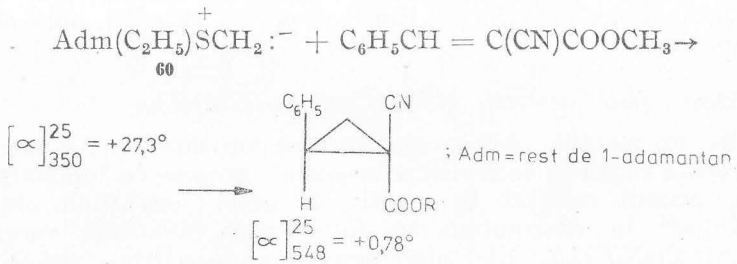
[90] H. C. Brown și G. Zweifel, J. Amer. Chem. Soc., *83*, 486 (1961).

[91] H. C. Brown, N. R. Ayyangar și G. Zweifel, J. Amer. Chem. Soc., *86*, 397; 1071 (1964).

active. Recent, metoda a fost aplicată și în scindarea alenelor racemice[92].

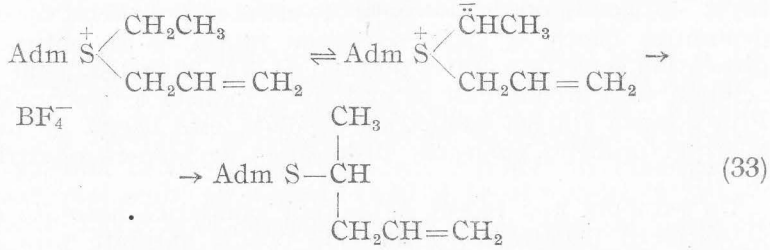
O variantă a scindării cinetice trebuie considerată și scindarea biochimică.

c. Transfer de chiralitate. O cale de atac a problemei obținerii compușilor optic activi, pornind de la substraturi achirale, a fost pusă relativ recent în literatură. Această cale[93] consideră transferul de chiralitate de la atomul chiral din reactant la un atom achiral din substrat, într-o singură etapă (fără formare intermediară de diastereoizomeri). O primă încercare în acest sens are la bază o metodă de obținere a derivaților de ciclopropan din ilide ale sulfului[94]. Dacă în acest reactant, sulful este chiral, ciclopropanii formați ar putea fi optic activi, ca rezultat al transferului chiralității sulfului la carbon:



; Adm = rest de 1-adamantan

Deși produsul obținut are o anumită activitate optică, se observă totuși că inducția asimetrică este foarte redusă. Transferul de chiralitate de la sulf la carbon a reușit însă printr-o reacție intramoleculară, o transformare sigmatropică 2,3, în care randamentul optic al sintezei asimetrice poate depăși 90%. S-a folosit în acest scop ilida **61**, formată reversibil dintr-o sare de sulfoniu cu o bază.



(33)

[92] W. R. Moore, H. W. Anderson și S. D. Clark, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 835 (1973).

[93] E. J. Corey și M. Chaykovsky, J. Amer. Chem. Soc., *87*, 1353 (1965).

[94] B. M. Trost și R. F. Hammen, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 962 (1973).

Reuşita acestei reacţii de transfer de chiralitate crează noi premize de cercetare în acest domeniu.

d. Inducţie asimetrică în intermediari reactivi de reacţie.

Se pot realiza sinteze asimetrice în care atît reactantul cît şi substratul să fie achirali, chiralitatea mediului fiind asigurată de catalizator. În acest caz trebuie să admitem că substratul formează cu catalizatorul intermediari chirali reactivi de reacţie, substratul S′ din ecuaţia (25) nefiind în acest caz o moleculă stabilă, izolabilă. Dacă reacţia nu este posibilă decît din acest intermediar, stereospecificitatea unor asemenea procese nu va fi mai mică decît a celor pe care le-am discutat deja. Exemplul cel mai convingător al acestor afirmaţii îl constituie procesele enzimatice. Stereospecificitatea proceselor enzimatice (procese biocatalizate) este binecunoscută, asemenea procese fiind cu puţine excepţii sinteze asimetrice totale.

e. Mediu fizic asimetric. Sinteze asimetrice absolute.

Multe din reacţiile chimice sînt procese fotochimice. S-a încercat din această cauză să se realizeze asemenea procese cu lumină polarizată, primul rezultat în pozitiv în acest sens fiind obţinut de Kuhn[95] în descompunerea fotochimică a azidei racemice $CH_3CHN_3CON(CH_3)_2$. Efectuînd descompuneri parţiale ale acestui compus, azida recuperată prezintă activitate optică, dextrogiră sau levogiră, depinzînd de lumina polarizată utilizată în proces (levo- sau dextrocircular polarizată). Ulterior s-au raportat şi alte exemple, incluzînd sinteze fotochimice cu lumină polarizată. Asemenea procese au fost denumite *sinteze asimetrice absolute*. Denumirea nu are legătură cu stereospecificitatea acestor procese (puritătile optice ale produşilor obţinuţi astfel sînt deosebit de reduse); denumirea caută să sugereze numai faptul că se obţin produşi prezentînd activitate optică pornind de la reactanţi şi medii chimice achirale, prin procese care să nu implice inducţii asimetrice chimice. Prin aceasta sinteza asimetrică absolută este legată de problema apariţiei primelor molecule disimetrice pe planeta noastră (v. şi p. 312).

Un exemplu mai recent de sinteză asimetrică absolută este cel al obţinerii helicenelor. Helicenele pot fi obţinute prin metoda obţinerii derivaţilor de fenantren, iradiind stilbenii corespunzători[96].

[95] W. Kuhn şi E. Knopf, Z. physik. Chem., *7B*, 292 (1930).
[96] K. A. Maszkat şi E. Fischer, J. Chem. Soc. *1967B*, 662.

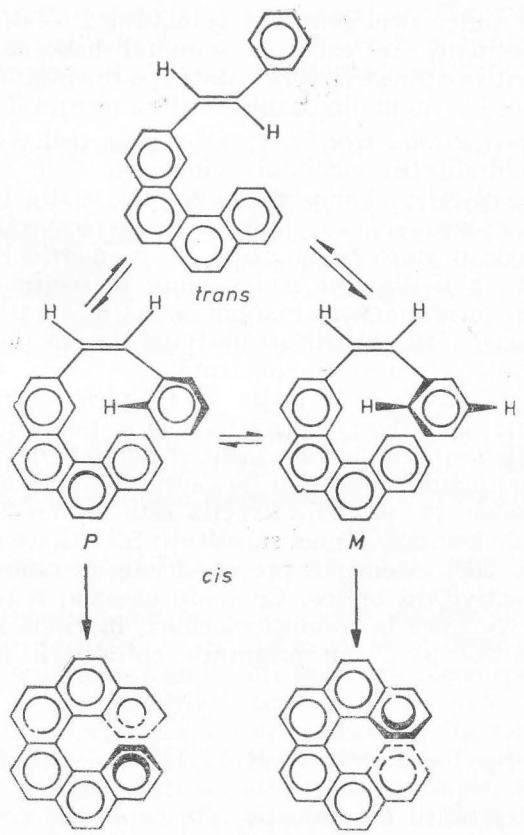


Fig. 6.16 Sinteza asimetrică absolută a hexahelicenelor

În cazul obţinerii hexahelicenei, unul din precursori poate fi *cis*-1-fenil-2(2benzo[c]fenantril)-etena avînd configuraţia *P* sau *M** (v. fig. 6.16). În cursul procesului fotochimic pot avea loc echilibrări *P* — *M*, sau *cis-trans*, pe lîngă procesul de ciclizare. Ciclizarea nefiind posibilă decît din stilbenul *cis*, echilibrarea *cis-trans* nu deranjează, mai mult, nu importă tipul alchenei folosită în proces. Cele două forme *P* şi *M* sînt forme enantiomere, fiecare dintre ele producînd o anumită helicenă enantiomeră. Utilizarea luminii

* Prefixele stereochimice *P* şi *M* au fost propuse de Cahn, Ingold şi Prelog[99] pentru a desemna dacă conformaţia elicoidală este de dreapta sau de stînga (v. şi p. 128).

polarizate ar putea deci influenţa echilibrul $P - M$, prin aceasta favorizînd formarea în exces a anumitei helicene enantiomere. Aceste supoziţii au putut fi verificate experimental[97,98], deşi randamentele optice într-unul din enantiomeri se menţin foarte scăzute*.

2. *Stereospecificitatea reacţiei.* În asigurarea realizării unei sinteze asimetrice, chiralitatea mediului chimic sau fizic de reacţie este desigur factorul cel mai important. Nu mai puţin important este ca şi reacţia aplicată (de ex. (26)) să fie stereospecifică, sau altfel spus să posede o stare de tranziţie de geometrie bine precizată. Acest aspect va fi discutat mai pe larg în secţiunea următoare. Pentru un moment ne vom mărgini numai să arătăm că singura condiţie a respectării chiralităţii mediului de reacţie (substrat sau reactant chiral etc.) nu este suficientă.

a. Într-o reacţie de substituţie SN1 tipică, pornind de la un substrat chiral, activitatea optică iniţială se poate pierde în întregime, datorită formării de intermediari achirali de reacţie. Intermediarul fiind achiral, produsul de captare al acestuia nu poate fi decît un racemic (v. p. 259). Reacţia este nestereospecifică.

b. Starea de tranziţie a unei substituţii SN2 tipice este în general chirală (v. p. 266). Asemenea procese decurg de obicei cu păstrarea integrală a activităţii optice. Cu toate acestea, o reacţie de tipul reacţiei (38) va duce la produşi racemici, în ciuda stereospecificităţii deplasărilor SN2 sau asigurării chiralităţii mediului (prin substrat):

$$I^- + R^* - I \rightleftharpoons [\overset{\delta-}{I}....R....\overset{\delta-}{I}] \rightleftharpoons I - R^* + I^- \qquad (38)$$

Achiralitatea stării de tranziţie este explicaţia cea mai corectă al acestui proces.

c. Stereospecificitatea unei reacţii este apreciată şi după posibilitatea de interconversie a stereoizomerilor rezultaţi (în acest caz racemizarea). Dacă acest proces poate concura cu procesul chimic propriu-zis, reacţia va apare nestereospecifică. O condiţie esenţială a realizării sintezei asimetrice este deci ca în nici una din etapele acesteia să nu fie posibile racemizările produşilor de reacţie.

[97] W. J. Bernstein şi M. Calvin, Tetrahedron Letters, *1972*, 2195.
[98] W. J. Bernstein, M. Calvin şi O. Buchardt, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 527 (1973).
* Randamentele optice în sintezele absolute fotochimice sînt în general scăzute. Dacă rotaţiile optice absolute ale produşilor de reacţie sînt mici, rotaţiile observate vor fi extraordinar de mici şi deci supuse erorilor. Helicenele avînd rotaţii specifice foarte mari (cîteva sute sau mii de grade), chiar un randament optic mic poate duce la observarea de rotaţii mari (cîteva zeci de grade).
[99] R. S. Cahn, C. K. Ingold şi V. Prelog, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. *5*, 385 (1966).

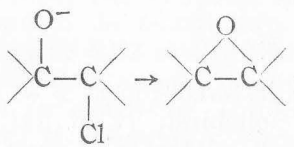
6.4.3. *Obţinerea diastereoizomerilor*

Diastereoizomerii pot fi obţinuţi, ca şi enantiomerii, prin două metode mai importante. Una din aceste metode este separarea unui amestec de diastereoizomeri, separare care de obicei nu ridică probleme speciale, diastereoizomerii avînd proprietăţi fizice diferite între ei. Procesul acesta este aplicat în industrie, un exemplu fiind separarea izomerului γ din amestecul de hexaclorciclohexani stereoizomeri[100].

Cel de al doilea procedeu, nu mai puţin important, este obţinerea diastereoizomerilor prin reacţii stereospecifice. Depinzînd de tipul de diastereoizomer (polichiral sau $Z - E$), vor exista mai multe procese chimice de obţinere stereospecifică de diastereoizomeri.

A. Diastereoizomeri polichirali

a. Transformarea stereospecifică a unor diastereoizomeri. Asemenea procese au fost deja discutate în cursul acestui capitol. Reacţiile implică de cele mai multe ori formarea stereospecifică a unor intermediari de reacţie ciclică, urmată de o nouă reacţie stereospecifică de transformare a acestora. Într-un tip de exemple, cel corespunzător descrierii de mai sus a procesului, apar intermediari cu punte (v. p. 262). Într-un alt tip de exemple, ultima fază a chimismului amintit poate lipsi, ca de ex. în formarea epoxizilor din halohidrine:



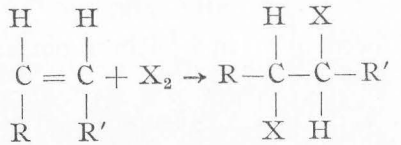
(39)

Depinzînd de substituenţii de la atomul de carbon şi de configuraţia halohidrinei iniţiale, epoxizii rezultaţi pot fi *cis* sau *trans*. Asemenea procese vor fi controlate cinetic.

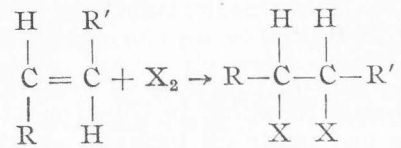
[100] v. de ex. M. Avram, *Antidăunători*, Editura Academiei, Buc. 1974.

b. Reacții de epimerizare ale diastereoizomerilor (v. p. 278). Asemenea reacții sînt controlate termodinamic. Spre deosebire însă de reacțiile de racemizare, reacțiile de epimerizare pot duce la un singur diastereoizomer, dacă acesta este cel mai stabil dintre toți stereoizomerii posibili (v. și p. 257).

c. Adiții stereospecifice la compuși nesaturați prezentînd izomerie $Z - E$. Stereospecificitatea unor asemenea reacții, depinzînd de mecanismul intim de reacție, poate fi deosebit de înaltă. Astfel, în adițiile de halogen, adiția halogenului poate fi *anti*[101] într-o proporție mai mare de 99% dacă se evită formarea ionilor de carbeniu aciclici. Dintr-o alchenă *cis* se va obține un *treo* derivat (40), dintr-o alchenă *trans* un *eritro*-derivat (41):



(40)



(41)

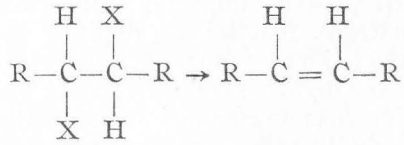
d. Transformări periciclice ale compușilor nesaturați[102]. Asemenea reacții prezintă stereospecificități deosebit de înalte, un exemplu fiind sinteza dien[103]. Datorită reversibilității unor asemenea transformări, pe de o parte, și a posibilității adoptării unor mecanisme diferite de reacție[102], condițiile de reacție trebuie judicios alese (v. și mai jos).

B. Diastereoizomeri $Z - E$

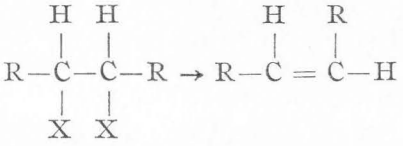
a. Dat fiind că mulți diastereoizomeri $Z - E$ sînt în același timp și diastereoizomeri polichirali (v. p. 241), metodele a—d menționate la punctul A sînt valabile și în acest caz (pentru obținerea derivaților ciclici).

[101] R. C. Fahey, *Topics in Stereochemistry*, *3*, 237 (1968).
[102] R. B. Woodward și R. Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry*, Verlag Chemie, Academic Press, 1970.
[103] J. G. Martin și R. K. Hill, Chem. Rev., *61*, 537 (1961).

b. Reacții de eliminare stereospecifică din diastereoizomeri polichirali. În reacțiile (42) și (43) de ex., se observă că o anumită alchenă nu poate rezulta decît dintr-un anumit diastereoizomer, dacă reacția este stereospecifică.



(42)



(43)

c. Reacții de adiție stereospecifică la alchine. Alchinele pot da prin reacții de adiție alchene *cis* sau *trans*. În anumite condiții, acest proces poate fi stereospecific, adiția ducînd cu predilecție la alchene *cis*. Hidrogenarea catalitică cu catalizator otrăvit este un exemplu bine-cunoscut și larg aplicat în industria medicamentelor de sinteză[104].

Este important să amintim principalii factori care determină stereoselectivitatea unei anumite reacții.

1. Factorii electronici din substrat și reactant determină adoptarea unui anumit tip de mecanism și în consecință stabilirea unei anumite geometrii a stării de tranziție. Considerarea tipului de mecanism este de mare importanță nu numai în a aprecia dacă procesul poate sau nu poate fi stereospecific dar și în a determina tipul de stereoizomer posibil*. Astfel, unele reacții pot decurge cu inversia configurației (de ex. SN2) sau a conformației (de ex. adițiile *anti*) la centrul de reacție sau dimpotrivă cu păstrarea acestora (de ex. reacțiile SE2 sau adițiile *sin*). Stabilirea mecanismului de reacție este determinată de factorii electronici.

2. Simetria orbitalilor moleculari. În interacțiunea dintre orbitalii frontali din substrat și reactant (v. p. 13), interacțiunea va fi determinată de factori electronici (mărimea acestei interacțiuni) și simetria orbitalilor moleculari (posibilitatea sau imposibilitatea

[104] E. Ciorănescu, *Medicamente de sinteză*, Ed. II-a, Editura Tehnică, București 1966.

* Pentru detalii privind fiecare tip de reacție în parte v. citat 1, precum și literatura citată acolo.

stabilirii unei interacţiuni). Simetria orbitalilor moleculari implicaţi în transformare joacă un rol deosebit în transformările periciclice*,[102].

3. Rigiditatea stării de tranziţie. Admiţînd că factorii electronici şi de simetrie a orbitalilor moleculari frontali din reactant şi substrat sînt îndepliniţi pentru adoptarea unui anumit tip de mecanism, stereospecificitatea reacţiei va depinde şi de natura stării de tranziţie a reacţiei. Dacă pentru această stare de tranziţie nu este posibilă decît o singură geometrie, vom spune că starea de tranziţie este *rigidă*. Asemenea stări de tranziţie vor duce întotdeauna la produşi de reacţie stereospecifici. Dacă însă stării de tranziţie îi pot corespunde mai multe geometrii, depinzînd de natura substratului şi de condiţiile de lucru, vom denumi aceste stări de tranziţie *mobile* (termen englez = *loose*). Stereospecificitatea acestor reacţii este foarte redusă.

Un exemplu de reacţie prezentînd stări de tranziţie mobile este reacţia de eliminare heterolitică. După cum se ştie[105,106], asemenea reacţii pot avea o infinitate de geometrii ale stărilor de tranziţie, cuprinse între eliminări ElcB tipice şi El tipice. Geometriile limită duc la eliminări nestereospecifice, în timp ce geometriile mai apropiate de geometria ideală a eliminării E2 sînt *antiperiplanare* sau *sinperiplanare*, deci stereospecifice.

4. Natura intermediarilor de reacţie. În cele discutate mai sus s-a admis că procesele chimice decurg într-o singură fază, sînt concertate. Multe reacţii chimice decurg în trepte, prin formare de intermediari reactivi de reacţie. Dacă aceştia pot suferi rotaţii moleculare, cu schimbarea geometriei în vecinătatea centrului de reacţie, procesele vor fi nestereospecifice. Este cazul celor mai multe reacţii avînd intermediari carbocationi, carbanioni sau radicali liberi. Dacă însă rotaţia moleculară în intermediar este mai lentă decît viteza captării sale din mediul de reacţie (v. p. 258), reacţia globală poate decurge, cel puţin în parte, stereospecific.

6.5. Stereochimia dinamică astăzi

Transformarea continuă a compuşilor organici, fie că este produsă şi controlată de om în laboratoare sau uzine, fie că decurge conform unor procese naturale bine stabilite în celule vii sau în

* v. de ex. cap. 11 din citat 1.

[105] D. V. Banthorpe, *Elimination Reactions*, Elsevier, Amsterdam, 1963.

[106] F. Badea, St. cerc. chim., *14*, 501 (1966); citat 1, cap. 8.

afara acestora, este o transformare a structurii şi geometriei acestor compuşi. În felul acesta sîntem zilnic confruntaţi cu probleme ale stereochimiei dinamice, unele pe care le înţelegem foarte bine, unele pe care le intuim şi sîntem în curs să le înţelegem şi foarte multe pe care abia urmează să le descoperim.

Nu sînt puţine exemplele în care elucidarea stereochimiei unor procese chimice a constituit o revoluţie în tehnologia chimică. Probabil că cea mai revoluţionară descoperire în această direcţie a fost polimerizarea stereospecifică[107]. Polimerii tactici obţinuţi prin aceste procedee diferă esenţial în proprietăţile lor de polimerii atactici. Nu mai puţin importante pentru tehnologia chimică sînt metodele de obţinere a stereoizomerilor (enantiomeri, diastereoizomeri) în scopul izolării de produşi fiziologic activi, utilizaţi în terapeutică[104] sau în combaterea dăunătorilor[100].

Stereochimia dinamică este acea ramură a chimiei organice teoretice care a contribuit cel mai mult în ultimele decenii la înţelegerea mecanismelor de reacţie. Aceasta este uşor de înţeles deoarece un anumit mecanism de reacţie implică adoptarea unei anumite stări de tranziţie caracterizată printr-o anumită geometrie. Fără descoperirea inversiei Walden, una din primele probleme ale stereochimiei dinamice care a solicitat imaginaţia şi perseverenţa chimiştilor organicieni, ar fi putut fi oare rezolvate problemele subtile ale inducţiei asimetrice? Înţelegerea inversiei Walden a necesitat cca 30 de ani de eforturi; în cei 30 de ani care au urmat stabilirii mecanismului inversiei Walden, succesele înregistrate în elucidarea unor fenomene mult mai complicate au fost uluitoare.

Unul dintre acestea este desigur înţelegerea proceselor biochimice fundamentale, cum ar fi sinteza asimetrică totală catalizată de enzime, sinteza proteinelor şi transmiterea caracterelor ereditare ale celulelor vii în timp şi spaţiu[108]. Stereospecificitatea proceselor biochimice este un caz aparte de inducţie asimetrică în care enzima (biocatalizatorul chiral) reuşeşte perfect, spre deosebire de procesele realizate în laborator, să ecraneze o anumită direcţie de atac a reactantului. Desigur, în această direcţie nu s-a spus ultimul cuvînt; fenomenele biochimice au fost înţelese în parte cu ajutorul principiilor stereochimice şi probabil tot cu ajutorul acestor principii vor fi elucidate în continuare pînă la lămurirea lor completă.

Înţelegerea completă a modului în care apar astăzi compuşii chirali nu constituie în acelaşi timp un răspuns cu privire la apariţia

[107] G. Natta şi M. Farna, *Stereochemistry*, Longman, 1972; cap. 6 şi 11.

[108] O prezentare a acestor aspecte se găseşte în citatul [107] şi în C. D. Nenitescu, *Chimie Organică*, vol. II, Ed. VI-a, Ed. Didactică, 1968, p. 641–648.

primelor molecule chirale pe planetă. Problema aceasta depăşeşte puterile teoriilor stereochimice şi oricare ar fi soluţia propusă, oricît de logică ar părea aceasta, nu poate fi considerată ca un răspuns definitiv, aceasta ieşind din limitele actuale ale ştiinţei (posibilitatea verificării experimentale a teoriei) şi fiind cuprinsă în limitele filozofiei (verificare raţională prin teorii ştiinţifice, care evoluează). Mai mult, problema apariţiei primelor molecule chirale este în esenţă problema apariţiei vieţii pe pămînt, orice celulă vie, oricît de elementară ar fi, fiind constituită din molecule chirale.

Există mai multe teorii cu privire la apariţia moleculelor chirale pe Pămînt. Unele dintre acestea au la bază teoria sintezei asimetrice absolute (v. p. 304). Primele molecule chirale ar fi putut fi formate în urma unor procese fotochimice avînd loc în prezenţă de lumină polarizată, sau în vecinătatea unor produşi chirali anorganici (de ex. cristale de cuarţ). Alte teorii au la bază scindarea spontană (v. p. 291), enantiomerul scindat constituind apoi începutul lumii chirale în care trăim. O teorie mai recentă, care îmbracă cele două ipoteze anterioare, se bazează pe observaţia[109] că două substanţe achirale înrudite structural pot forma monocristale chirale, reacţiile acestora (în exemplul menţionat, fotochimice) ducînd la produşi chirali. O altă categorie de explicaţii, nu mai puţin plauzibile, admit că aspectul chiral al lumii organice de astăzi este rezultatul unei selecţii biochimice (asemănător selecţiei naturale) în care celulele de un anumit tip au învins celulele de celălalt tip[107b].

Oricît de atrăgătoare ar părea aceste teorii, verificarea lor experimentală, cel puţin în momentul de faţă, pare imposibilă. În primul rînd datorită contaminării chirale existente astăzi. Oricîte măsuri de precauţie am lua, condiţiile perfect achirale sînt foarte greu de realizat. Începînd de la mîna experimentatorului şi terminînd cu germenii chirali din atmosferă, siguranţa excluderii acestor elemente pare îndoielnică. Sintezele asimetrice din laborator, aşa cum s-a arătat, au randamente optice foarte scăzute. Elementele chirale naturale, dimpotrivă, pot acţiona stereospecific în concentraţii foarte mici, sinteza pe care o produc putînd fi o sinteză asimetrică totală. Cît este cauzat de întîmplare, desigur ca mod de manifestare a necesităţii, de eroarea instrumentală sau de teoria pe care urmărim să o verificăm este desigur greu de precizat. Faţă de acest dezavantaj mai intervine şi faptul că din scurta noastră existenţă pe această planetă, din şi mai scurta experienţă ştiinţifică

[109] A. Elgair, B. S. Green şi G. M. Schmidt, J. Amer. Chem. Soc., *95*, 2058 (1973).

pe care o avem în momentul de faţă, este greu să intuim condiţiile care au existat la început pe această planetă. Generaţiile viitoare, după multe sute de ani de experienţă ştiinţifică, vor putea realiza aceasta, putînd poate să şi verifice experimental teoriile lor (de exemplu observînd evoluţia vieţii pe alte planete); adevărul absolut va continua însă să rămînă la fel de relativ ca şi în momentul de faţă (imaginea exactă a Pămîntului în momentul apariţiei moleculelor organice chirale nu poate fi cunoscută cu certitudine şi în detaliu!). Cunoaşterea adevărului absolut în această problemă, ca şi în multe alte probleme, nu este însă esenţială! Important este faptul că: aplicînd principii ştiinţifice (stereochimice în acest caz), universal acceptate, se pot promova mai multe teorii, la fel de raţionale, cu privire la apariţia chiralităţii. Chiar dacă nu le-am găsit pe toate, una din aceste teorii posibile este sigur cea reală, poate şi mai multe, şi prin aceasta răspundem unor cerinţe de ordin filozofic; rezolvarea problemei ştiinţifice are mai puţină importanţă, ştiinţa este chemată să rezolve problemele pe care i le pune în faţă viitorul şi dacă face apel la trecut este numai pentru a învăţa să găsească mai rapid firul Ariadnei.

6.6. Probleme

1. Să se determine simetriile următorilor intermediari de reacţie:
a. Ciclopropan protonat (v. citat 1 p. 533).
b. Ionul neclasic de norbornil (cele două structuri posibile, v. citat 1. p. 242).
c. Trimetilena (v. p. 280), în geometriile posibile ale acesteia.
d. CCl_3^- şi diclorcarbena rezultată din acesta.

2. Cum puteţi explica regula stereochimică a lui Ingold pentru substituţia nucleofilă unimoleculară (v. citat 1. p. 177), ţinînd seama de principiile stabilite în acest capitol.

3. Să se considere deplasarea nucleofilă izotopică (v. p. 267) şi să se arate şi alte interpretări posibile pentru reacţia de racemizare observată în acest caz. Să se arate din ce cauză interpretarea dată în acest capitol pare a fi cea mai plauzibilă.

4. Să se dea şi alte exemple de inversie spontană a configuraţiei care să nu implice atomi de azot sau carbon.

5. Acidul maleic formează un acid dibromsuccinic diferit de produsul obţinut din acid fumaric. Se cere:
a. Să se scrie toţi stereoizomerii posibili ai acidului dibromsuccinic.

b. Să se arate ce configurații vor avea atomii achirali, funcție de convenția Cahn-Ingold-Prelog, în acești stereoizomeri.

c. Precizați ce stereoizomeri vor rezulta din fiecare din cei doi acizi nesaturați. Să se arate natura intermediarilor din reacție și tipul de simetrie al acestora.

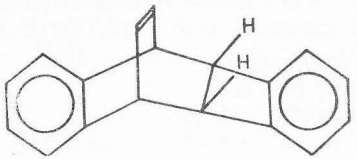
d. Ținînd seama de cele arătate la p. 281, precizați pentru fiecare acid nesaturat direcțiile posibile de atac a moleculei de brom precum și stereoizomerul care va rezulta.

6. În adiția de brom la alchena I (M. Avram, comunicare personală) pot rezulta mai multe dibromuri stereoizomere și izomere structural. Se cere:

a. Să se noteze cele două direcții de atac diferite la dubla legătură.

b. Ținînd seama de mecanismul adiției halogenilor la alchene (v. citat 1, p. 504—522), să se indice toți derivații dibromurați care ar putea rezulta.

c. Cum s-ar putea verifica experimental cele două direcții de atac ale bromului.



I

7. Explicați din ce cauză valoarea factorului preexponențial din ecuația lui Arrhenius ($\log A = 11 - 13$) indică absență stărilor triplet în interconversia *cis-trans* a alchenelor.

8. Cum se explică bariera joasă de energie în interconversia radicalilor vinilici **37***a* și **37***b* din procesul (16). Explicați din ce cauză anionii corespunzători au bariere mult mai mari, care le asigură stabilitatea configurativă!

9. Să se arate că într-o sinteză asimetrică, în care tipul de reacție prin care rezultă noul centru chiral este o reacție de substituție, atomii deplasabili trebuie să fie diastereotopici. Notați prin convenții uzuale cele două direcții de atac.

10. Formulați adiția diboranilor la alene. Ce produși de reacție ar trebui să rezulte din aducții obținuți prin reacția ulterioară a acestora?

11. Într-o sinteză asimetrică rezultă 45% izomer levogir și 55% izomer dextrogir. În ce proporție s-a format racemicul respectiv.

12. Care va fi diferența de energie liberă de activare din problema 11, între cele două direcții de atac ale reactantului.

Indice de subiecte

A

ab initio, calcul 25.
Achiral, compus 106.
Acetilenă, excitată, structură 27.
— , simetrie 77.
Acid α-acetoxipropionic, drept agent chiral 178.
— boric, simetrie 75.
— camforsulfonic, reactiv de scindare 293.
— — , rotație specifică 147.
— cianhidric, simetrie 77.
— — , structură 27, 34.
— clorhidric, geometrie de echilibru 30, 78.
— fumaric, reacții de interconversie 281.
— gliceric 105.
— izopropilmalonic, monoamidă 22.
— lactic, configurațiile enantiomerilor 52, 97, 101, 105, 132.
— malic, reactant de scindare 293.
— — , rotație specifică 147.
— mandelic, în sinteze asimetrice 299.
— — , rotație specifică 147.
— mezotartric 239.
— 2,4,6-octatrienoic, izomerie *Z-E* 131
— oxalic, conformație 233.
— paratartric 14, 20.
— racemic 14, 20.
— tartric 14, 99, 239.
— trihidroxiglutaric 124.
Acizi tartrici, configurație 239.
— — , conformații 239.
— — , polichiralitate 239.
Activitate optică 19, 89.
Adamantan, derivați, chiralitate 110, 303
— , obținere 88.
— , punct de topire 89.
— , simetrie 89, 110.
Agenți chirali 182.
— de deplasare chimică 182.
Alanină, configurație 98, 122.
— clorhidrat, curbe DOR 167.
Alchene, deformate 287
— , interconversie *Z-E* 283, 286.
— , tuistate 287.
Alchilciclohexani, conformație 207.
Alchine, hidrogenare 309.
Alcool amilic optiv activ 21.
— etilic, prochiralitate 132.
— izopropilic, conformație 224.
Alcooli secundari, configurație 156.
— — , rotații specifice 155, 156.